

64

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年4月20日 (20.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 2006/040966 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 5/50 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/54 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/018412

(22) 国際出願日: 2005年10月5日 (05.10.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2004-295559 2004年10月8日 (08.10.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 米▲徳▼ 康博 (YONETOKU, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 根来 賢二 (NEGORO, Kenji) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 恩田 健一 (ONDA, Kenichi) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 早川 昌彦 (HAYAKAWA, Masahiko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 流石 大輔 (SASUGA, Daisuke) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 二川原 充啓 (NIGAWARA, Takahiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

式会社内 Tokyo (JP). 飯久保 一彦 (IKUBO, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 森友 博幸 (MORITOMO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 吉田 茂 (YOSHIDA, Shigeru) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 大石 崇秀 (OHISHI, Takahide) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AROMATIC-RING-FUSED PYRIMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 芳香環縮合ピリミジン誘導体

(57) Abstract: A novel pyrimidine derivative in which pyrimidine has been fused with an aromatic heterocycle selected among thiophene, thiazole, and pyridine or a pharmaceutically acceptable salt of the derivative; and a medicinal composition containing the compound or salt as an active ingredient. These compounds have excellent activity in accelerating insulin secretion and excellent activity in inhibiting the increase of a blood sugar level. Therefore, the medicinal composition containing the compound or salt as an active ingredient is useful, based on these activities, for the treatment and/or prevention of insulin-dependent diabetes mellitus (type 1 diabetes), noninsulin-dependent diabetes mellitus (type 2 diabetes), insulin-resistant diseases, and obesity.

(57) 要約: チオフェン、チアゾール、ピリジンから選択される芳香族ヘテロ環と縮合した、新規なピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及び該化合物を有効成分とする医薬組成物を提供する。これらの化合物は、優れたインスリン分泌促進作用及び血糖上昇抑制作用を示す。従って、これらの化合物を有効成分とする医薬組成物は、これらの作用に基づき、インスリン依存性糖尿病（1型糖尿病）、インスリン非依存性糖尿病（2型糖尿病）、インスリン抵抗性疾患及び肥満の治療及び／又は予防に有用である。



WO 2006/040966 A1

明 細 書

芳香環縮合ピリミジン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬、殊にインスリン分泌促進剤又は糖尿病治療剤として有用な新規芳香環縮合ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及びこれらの化合物を有効成分とする医薬に関する。

背景技術

[0002] 糖尿病は、慢性的な高血糖を主徴とする疾患であり、インスリン作用の絶対的又は相対的な不足により発症する。臨床においては、その特徴からインスリン依存性糖尿病(以下、「1型糖尿病」という。)とインスリン非依存性糖尿病(以下、「2型糖尿病」という。)に大別される。糖尿病患者の約9割を占める2型糖尿病において、膵 β 細胞からのインスリン分泌低下は主要な発症原因のひとつであり、特に初期のインスリン分泌障害による食後高血糖が認められる。現在、インスリン分泌促進剤としてはスルホニルウレア剤(SU剤)が主流であるが、低血糖を起こしやすく、長期投与においては膵臓の疲弊により二次無効を引き起こすことが知られている。また、SU剤は食間の血糖コントロールには有効であるが、食後の過血糖を抑制することは困難である。最近、大規模臨床試験により、糖尿病性合併症及び進展抑制には食後過血糖の是正が重要であることが確認された(非特許文献1)。また、食後高血糖のみの時期に動脈硬化が発症すること、食後軽度高血糖の持続が心血管疾患等の原因による死亡率を高めることが報告されている(非特許文献2、非特許文献3)。このことは、食後高血糖はたとえ軽度であっても、心血管死の独立した危険因子であることを示している。以上のような背景により、食後高血糖に対する薬物治療の重要かつ必要性が認識されるようになっている。従って、インスリン分泌促進作用を有する医薬は、食後高血糖及び／若しくは空腹時血糖の是正に適したプロファイルを有し、1型糖尿病、2型糖尿病の治療及び予防に有用であると考えられる。

[0003] 国際公開第WO 2004/065391号パンフレット(特許文献1)には、ホスホジエステラーゼ 7(PDE 7)阻害剤としてシアノで置換されたチオフエン縮合ピリミジン誘導体が

開示されており、PDE 7の阻害により改善の見込まれる疾患として1型及び2型糖尿病が例示されている。しかし、本発明化合物の具体的開示はなく、またインスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の具体的データの開示もない。

[0004] 国際公開第WO 03/049739号パンフレット(特許文献2)には、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3(GSK-3)阻害剤として縮合ピリミジン誘導体が開示されており、これらの化合物が有用である疾患、即ちGSK-3に起因する疾患として糖尿病が例示されている。しかし、本発明化合物の具体的開示はなく、またインスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の具体的データの開示もない。

[0005] 国際公開第WO 2005/032481号パンフレット(特許文献3)には、Transforming growth factor-beta(TGF β)阻害剤として縮合ピリミジン誘導体が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。また、インスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の記載や示唆もない。

[0006] 国際公開第WO 2004/087056号パンフレット(特許文献4)には、Transforming growth factor-beta(TGF β)阻害剤として縮合ピリミジン誘導体が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。また、インスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の記載や示唆もない。

[0007] 国際公開第WO 03/097615号パンフレット(特許文献5)には、Transforming growth factor-beta(TGF β)阻害剤として縮合ピリミジン誘導体が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。また、インスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の記載や示唆もない。

[0008] 国際公開第WO 2004/014850号パンフレット(特許文献6)には、ニューロキニンAリタゴニストとして5員環芳香族ヘテロ環縮合ピリミジン誘導体が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。また、インスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の記載や示唆もない。

[0009] 米国特許公報US 4,196,207号公報(特許文献7)には、殺ダニ剤としてチオフェン縮合ピリミジン誘導体が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。また、インスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の記載や示唆もない。

[0010] 米国特許公報US 4,146,716号公報(特許文献8)には、抗真菌剤、抗ウィルス剤、

殺虫剤としてチオフェン縮合ピリミジン誘導体が開示されているが、本発明化合物の具体的開示はない。また、インスリン分泌促進作用等の糖尿病の治療に適用できる旨の記載や示唆もない。

[0011] また、合成有機化学に関する文献において、チオフェン縮合ピリミジン誘導体、ピリジン縮合ピリミジン誘導体が開示されている(非特許文献4、非特許文献5)。

[0012] 非特許文献1:N. Engl. J. Med., 329: 977-986, 1993

非特許文献2:Lancet, 354: 617, 1999

非特許文献3:Brit. Med. J., 321: 405-413, 2000

非特許文献4:Bulletin de la Societe Chimique de France, 3-4(PT.2), 815-819, 1975

非特許文献5:Annales Pharmaceutiques Francaises, 32(11), 575-579, 1974

特許文献1:国際公開第WO 2004/065391号パンフレット

特許文献2:国際公開第WO 03/049739号パンフレット

特許文献3:国際公開第WO 2005/032481号パンフレット

特許文献4:国際公開第WO 2004/087056号パンフレット

特許文献5:国際公開第WO 03/097615号パンフレット

特許文献6:国際公開第WO 2004/014850号パンフレット

特許文献7:米国特許公報US 4,196,207号公報

特許文献8:米国特許公報US 4,146,716号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0013] 上述の通り、インスリン分泌促進剤は、1型糖尿病、2型糖尿病、及びインスリン抵抗性疾患の治療及び予防に有用であるため、さらに優れたインスリン分泌促進剤の創製が切望されている。

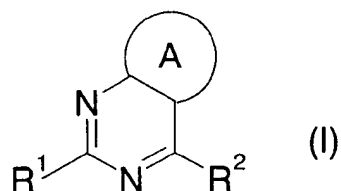
課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは、インスリン分泌促進作用を有する化合物について鋭意研究し、本発明の芳香環縮合ピリミジン誘導体が優れたインスリン分泌促進作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0015] 即ち、本発明によれば、式(I)で示される縮合ピリミジン誘導体若しくはその製薬学

的に許容される塩、並びにこれらの化合物を有効成分とする医薬組成物、及び1型糖尿病、2型糖尿病、及び／又はインスリン抵抗性疾患の治療剤である医薬組成物が提供される。

[化1]



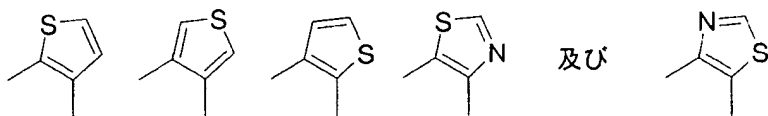
[式中の記号は、以下の意味を示す。]

A:

群X¹及び群X²からなる群より選択される環。なお、この環を構成する炭素原子は、低級アルキル、-O-低級アルキル、ハロゲン、カルボキシル、-CO₂-低級アルキル及びカルバモイルからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

群X¹:

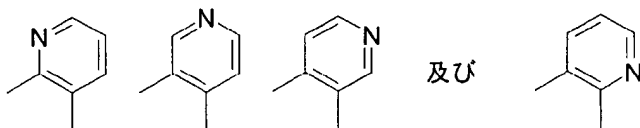
[化2]



からなる群。

群X²:

[化3]



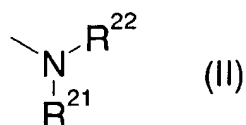
からなる群。

-R¹: 少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニル。なお、このフェニルはさらに置換基を有していてもよい。但し、Aが群X²から選択される環である場合、-R¹は少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルを示す。

$-R^2$:

式(II)で示される基、又は置換されていてもよい環状アミノ。

[化4]



[式中の記号は以下の意味を示す。]

$-R^{21}$ 、 $-R^{22}$:

同一又は異なって、 $-H$ 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、芳香族ヘテロ環、非芳香族ヘテロ環又は $-O$ -低級アルキル。なお、これらの基はそれぞれ置換されていてもよい。]

但し、Aが群 X^1 から選択される環である場合、 $-R^2$ は置換されていてもよい環状アミノを示す。]

[0016] なお、式(I)におけるAとして、好ましくは群 X^1 から選択される環である。

また、式(I)における R^1 として、好ましくは少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニルであり;より好ましくは少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルである。

また、式(I)における R^2 として、好ましくは置換されていてもよい環状アミノであり;より好ましくは置換されていてもよいピペラジン、若しくは置換されていてもよいピペリジンである。

[0017] なお、式(I)で示される縮合ピリミジン誘導体として、好ましくはAが群 X^1 から選択される環である化合物であり;より好ましくはAが群 X^1 から選択される環であり、 R^1 が少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルである化合物であり;特に好ましくはAが群 X^1 から選択される環であり、 R^1 が少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルであり、 R^2 が置換されていてもよい環状アミノである化合物であり;最も好ましくはAが群 X^1 から選択される環であり、 R^1 が少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルであり、 R^2 が置換されていてもよいピペラジン若しくは置換されていてもよいピペリジンである化合物である。

発明の効果

[0018] 本発明化合物は優れたインスリン分泌促進作用、及び血糖上昇抑制作用を有する。従って、式(I)で示される本発明化合物は該作用に基づき、1型糖尿病、2型糖尿病、及び／又はインスリン抵抗性疾患の治療及び／又は予防に有効である。

本発明化合物の薬理作用は、以下の試験例により確認された。

[0019] (1)インスリン分泌促進作用測定試験

本試験において、マウス膵β細胞株であるMIN6B1細胞を用いた被験化合物のインスリン分泌促進作用を、市販されているインスリン分泌促進作用を有するグリベンクラミドを対照化合物として検討した。以下に試験方法を示す。

48穴プレートに 1×10^5 個 / 穴 (0.25 ml) になるようにMIN6B1細胞を蒔いた(培地は25 mMグルコース入りのDMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)にFCS(ウシ胎児血清)を10%になるように加えたものを用いた)。2日後に培地をアスピレーターで除き、37℃に温めた2.8 mMグルコースを含むKRB-HEPES緩衝液(Krebs-Ringer-bicarbonate-N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸; 130 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.2 mM KH_2PO_4 , 1.2 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 0.25 mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 2.5 mM NaHCO_3 , 0.5% BSA, 10 mM N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(pH 7.4)) 0.2 mlで4度洗い、再度、同緩衝液0.2 mlを入れて30分乃至60分間、37℃でインキュベートした。上記緩衝液をアスピレーターで除き、16.8 mMグルコースを含むKRB-HEPESに被験化合物を各々10 μM添加したものを、各穴に0.25 mlずつ加え、22分間37℃でインキュベートした。上記サンプルを分取し、25～51倍に希釈した後、インスリン濃度測定キット(Rat Insulin [^{125}I] Biotrak Assay System with Magnetic Separation; アマシャム・バイオサイエンス社製)を用いてインスリン濃度を測定した。被験化合物は100% DMSOに溶解し、終濃度0.1%で添加した。活性はDMSOを100%としたときの相対比で表した。その結果を表1に示す。

[0020] [表1]

被験化合物	インスリン分泌促進作用 / %
実施例134	284
実施例345	249
実施例361	162
グリベンクラミド	122

上記のように、本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物は、市販されているインスリン分泌促進剤であるグリベンクラミドと比較して、強いインスリン分泌促進作用を示した。

[0021] (2) 正常マウス経口糖負荷試験

本試験において、正常マウスを用いた被験化合物の糖負荷後の血糖上昇抑制作用を、市販されている経口血糖上昇抑制作用を有するナテグリニドを対照化合物として検討した。以下に試験方法を示す。

1週間予備飼育したICRマウス(雄、6週齢)を18～20時間絶食し、被験動物として用いた。被験化合物は0.5%メチルセルロースに溶解させ、グルコース負荷前に3 mg/kg (ナテグリニドは10 mg/kg)経口投与した。なお、被験化合物の投与タイミングは、それぞれの被験化合物の最適なタイミングを採ることとし、本発明化合物についてはグルコース負荷10分前、対照化合物であるナテグリニドについてはグルコース負荷30分前とした。グルコース負荷後30分時の対照群に対する血糖低下率(%)を測定した。その結果を表2に示す。

[0022] [表2]

被験化合物	血糖低下率 / %
実施例99	36
実施例104	34
実施例329	36
ナテグリニド	26

上記のように、本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物は、市販されている経口血糖低下剤であるナテグリニドと比較して、より低い投与量であるにもかかわらず、糖負荷後の血糖上昇に対してより強い抑制作用を示した。

発明を実施するための最良の形態

[0023] 本発明化合物をさらに説明すると、以下の通りである。

本明細書中、「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1乃至6個の直鎖状又は分枝状の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル」とは、直鎖状又は分枝状の C_1-C_6 アルキルを意味し、具体的には例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ

チル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、好ましくは C_1-C_3 アルキルである、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルである。「低級アルケニル」とは、直鎖状又は分枝状の C_2-C_6 アルケニルであり、具体的には例えば、ビニル、アリル、ブテニル等を挙げることができる。「低級アルキニル」とは、直鎖状又は分枝状の C_2-C_6 アルキニルであり、具体的には例えば、プロパルギル等を挙げることができる。「低級アルキリデン」とは、直鎖状又は分枝状の C_1-C_6 アルキリデンであり、具体的には例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン等を挙げることができる。

「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ若しくはヨードであり、好ましくはフルオロ、クロロ若しくはブロモである。

[0024] 「環状アミノ」とは、少なくとも1つの窒素原子を有し、さらに窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1つ以上有していてもよい環員数3乃至8の非芳香族環状アミンの1価基を意味し、少なくとも1つ有する窒素原子が結合手を有する基を示す。なお、当該環状アミノの環上の硫黄原子は酸化されていてもよい。具体的には例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼパン、アゾカン、ピペラジン、ホモピペラジン、モルホリン、オキサゼパン、チオモルホリン、チアゼパン等の1価基を挙げることができる。なお、これらの環は、ジヒドロピロール、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロアゼピン、イミダゾリジン、オキサゾリジン、ジヒドロオキサジン、チアゾリジン、ジヒドロチアジン等のごとく、環の一部に不飽和結合を有していてもよい。また、これらの環は、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン等のごとく、シクロアルキルと縮合していてもよい。また、これらの環は、インドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン等のごとく、フェニルと縮合していてもよい。また、これらの環は、オクタヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン、オクタヒドロ[1,2-a]ピラジン等のごとく、他の環状アミノと縮合していてもよい。また、これらの環は、2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-b-カルボリン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン等のごとく、芳香族ヘテロ環と縮合していてもよい。また、これらの環は、1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン、2,4-

ジオキサ-9-アザスピロ[5.5]ウンデカン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン等のごとく、非芳香族ヘテロ環とスピロ縮合していてもよい。また、これらの環は、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン等のごとく、架橋環状アミノであってもよい。

[0025] 「シクロアルキル」とは、環員数3乃至8の炭素環を意味し、これらは部分的に不飽和結合を有していてもよい。具体的には例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、シクロブテニル、シクロヘキセニル、シクロオクタジエニル等が挙げられる。また、これらの環はフェニルと縮合していてもよい。

「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なる1つ以上のヘテロ原子を含む環員数5乃至6の芳香族ヘテロ環の1価基を意味する。具体的には例えば、ピロール、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール等の1価基を挙げることができる。なお、これらの環はインドール、インダゾール、キノリン等のごとくフェニル環と縮合していてもよく、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロピリジン、インドリン等のごとく部分的に水素化されていてもよい。

「非芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び酸化されていてもよい硫黄からなる群より選択される同一又は異なる1つ以上のヘテロ原子を含む環員数5乃至6の飽和ヘテロ環の1価基を意味する。具体的には例えば、上記環状アミノの他、上記環状アミノの窒素原子以外の原子が結合手を有する1価基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフラン、テトラヒドロチオピラン、ジオキソラン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン等の1価基を挙げることができ、これらの環は、1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン、キヌクリジンのごとく、架橋されていてもよい。

また、「架橋環状アミノ」とは、上記環状アミノの環を構成する隣接しない2つの炭素原子がメチレン、エチレン若しくはトリメチレンで架橋されている環の1価基を意味する。

[0026] 本明細書において「置換されていてもよい」「置換されている」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれ

でもよい。また、これらの置換基は各々の基に1つ以上存在していてもよい。

[0027] R^1 の「少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニル。なお、このフェニルは、さらに置換基を有していてもよい。」における「少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニル」、 R^2 の「置換されていてもよい環状アミノ」、 R^{21} 及び R^{22} の置換されていてもよい「シクロアルキル、フェニル、芳香族ヘテロ環、非芳香族ヘテロ環」において許容される置換基としては、以下の(a)乃至(h)に示される基が挙げられる。なお、「 R^Z 」とは、 $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、 $-OCO$ -低級アルキル、カルボキシル、 $-CO_2$ -低級アルキル、 $-CO$ -低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、シアノ、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、フェニル、芳香族ヘテロ環、シクロアルキル、非芳香族ヘテロ環、及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキルを示す。

(a)ハロゲン；

(b) $-OH$ 、 $-O-R^Z$ 、 $-O$ -フェニル、 $-OCO-R^Z$ 、 $-OCONH-R^Z$ 、オキソ(=O)；

(c) $-SH$ 、 $-S-R^Z$ 、 $-S$ -フェニル、 $-S$ -芳香族ヘテロ環、 $-SO-R^Z$ 、 $-SO$ -フェニル、 $-SO$ -芳香族ヘテロ環、 $-SO_3H$ 、 $-SO_2-R^Z$ 、 $-SO_2$ -フェニル(このフェニルは、低級アルキルで置換されていてもよい)、 $-SO_2$ -芳香族ヘテロ環(この芳香族ヘテロ環は、低級アルキルで置換されていてもよい)、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいスルファモイル；

(d)1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいアミノ、 $-NHCO-R^Z$ 、 $-NHCO$ -フェニル、 $-NHCO_2-R^Z$ 、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONH-R^Z$ 、 $-NHSO_2-R^Z$ 、 $-NHSO_2$ -フェニル(このフェニルは、低級アルキルで置換されていてもよい)、 $-NHSO_2NH_2$ 、ニトロ；

(e) $-CHO$ 、 $-CO-R^Z$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-R^Z$ 、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいカルバモイル、 $-CO$ -環状アミノ(この環状アミノは、 $-OH$ 若しくはオキソで置換されていてもよい)、 $-COCO-R^Z$ 、シアノ；

(f) $-OH$ 、 $-O$ -低級アルキル、オキソ、 $-S$ -低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、環状アミノ、 $-CO_2H$ 、1つ又は2つの R^Z で置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン及び R^Z からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいフェニル若しくはシクロアルキル；

(g) -OH、-O-低級アルキル、オキソ、-S-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、環状アミノ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、1つ又は2つの R^2 で置換されていてもよいカルバモイル、ハロゲン及び R^2 からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環；

(h) 上記(a)乃至(g)に示される置換基より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル若しくは低級アルキリデン。

また、 R^{21} 及び R^{22} の置換されていてもよい「低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、-O-低級アルキル」において許容される置換基としては、上記(a)乃至(g)に示される基が挙げられる。

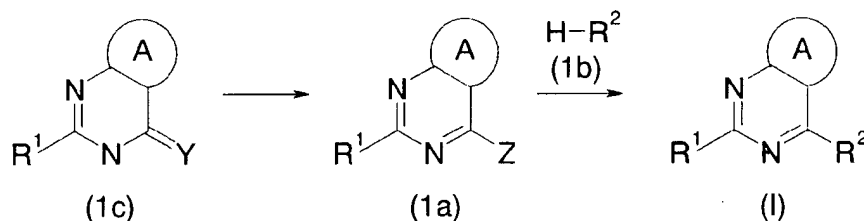
[0028] 式(I)で示される本発明化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、本発明化合物は互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が含まれる。また、ラベル体、即ち、本発明化合物の1つ以上の原子を放射性同位元素若しくは非放射性同位元素で置換した化合物の本発明に包含される。

[0029] また、本発明化合物は塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されうる限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との付加塩や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との付加塩、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の金属を含む無機塩基との付加塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との付加塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、本発明には、生体内において代謝されて式(I)で示される化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5:2157-2161(1985)に記載されている基や、廣川書店1990年刊「医薬品

の開発」第7巻 分子設計163-198ページに記載されている基が挙げられる。

[0030] 本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製造法を例示する。また、後述する参考例及び実施例の記載に従って、若しくは準じて製造することもできる。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体段階で適当な保護基、即ち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが、製造技術上効果的な場合がある。しかる後、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては水酸基やカルボキシル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては、例えばグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の基を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜用いることができる。

[0031] [化5]



(式中、環A、R¹及びR²は前述の意味を、YはO又はSを、Zは脱離基を示す。以下同様。)

本製法は式(1a)で示される脱離基を有する芳香環縮合ピリミジン誘導体に対し、式(1b)で示されるアミン誘導体を作用させ、一般式(I)で示される本発明化合物を製造する方法である。

化合物(1a)におけるZで示される脱離基としては、反応条件下において化合物(1b)のアミノ基の水素原子と共にHZの形で脱離しうる基を意味し、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード等のハロゲン、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシのようなトリハロゲノメタンスルホニ

ルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアールスルホニルオキシ基が挙げられる。

[0032] 化合物(1a)と化合物(1b)との反応は、常圧または加圧下に、溶媒の不存在下または適当な溶媒中で行われる。

溶媒の具体例としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；エーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジグライム等のエーテル類；メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、2-プロパノール(iPrOH)等のアルコール類；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン等が挙げられるが、化合物(1b)の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約20℃～約180℃、好ましくは約60℃～約130℃である。

[0033] 化合物(1a)は、例えば式(1c)で示されるピリミジノン又はピリミジンチオン誘導体を常法に従って、ハロゲン化またはスルホニル化することにより合成することができる。

本反応におけるハロゲン化は、例えば化合物(1c)とオキシ塩化リン、三臭化リン等のハロゲン化剤とを反応させることにより行われる。スルホニル化は、例えばYが酸素原子である場合の化合物(1c)とメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等のスルホニル化剤とを反応させることにより行われる。

[0034] 化合物(1c)は公知の方法、例えばJ. Am. Chem. Soc., 74, 842, (1952)、Chem. Ber., 95, 937, (1962)、若しくはJ. Org. Chem., 29, 2887, (1964)に記載の方法又はこれらに準じた方法により合成することができる。また、化合物(1b)は市販されているか、あるいは公知の方法により合成することができる。

また、いくつかの本発明化合物は、上記の製造法や実施例記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法に基づいて製造された本発明化合物

に対し、さらに公知のアルキル化、アシル化、置換反応、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用しうる工程に付して製造することもできる。

[0035] このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、又は公知の方法により造塩処理を施しその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合は光学異性体が存在する。これらの光学異性体は適切な塩を再結晶する分別結晶化や、カラムクロマトグラフィー等の常法により分割することができる。また、光学活性な化合物は、適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

[0036] 本発明の医薬は、本発明化合物の1種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は坐剤、経鼻、経粘膜、経皮などによる非経口投与のいずれの形態であつてもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種以上の活性物質が、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、繊維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤等を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

[0037] 経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノール(EtOH)を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、

乳濁剤を含有する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、EtOH等のアルコール類、ポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤、溶解補助剤等の補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

- [0038] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重あたり約0.0001～50 mg/kg、好ましくは約0.001～10 mg/kgが適当で、さらに好ましくは0.01～1 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は体重あたり約0.0001～1 mg/kg、好ましくは約0.001～0.1 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定される。

実施例

- [0039] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

[0040] 参考例1

4-クロロ-2,5-ジフルオロ安息香酸、塩化チオニル、及びDMFの混合物を、70℃で1時間、さらに80℃で1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去しTHFを加えた。この反応液をMeOH-氷浴下、3-アミノチオフエン-2-カルボン酸メチル、THF、ジイソプロピルエチルアミン混合物に加え、室温で1.5日攪拌し、3-[(4-クロロ-2,5-ジフルオロベンゾイル)アミノ]チオフエン-2-カルボン酸メチルを得た。

- [0041] 参考例1と同様にして、以下の表3に示す化合物を製造した。なお、表中の記号は以下の意味を示す(以下同様)。

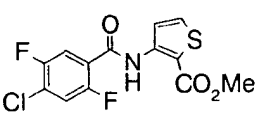
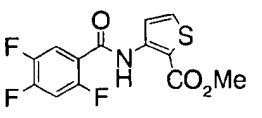
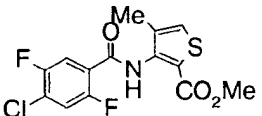
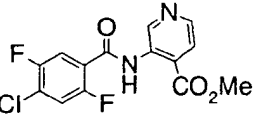
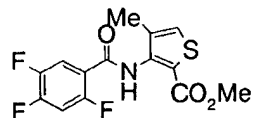
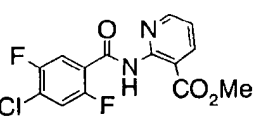
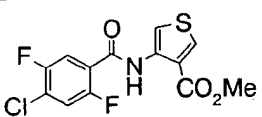
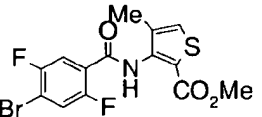
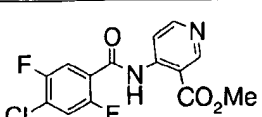
Rf: 参考例番号。

Data: 物理学的データ (MS: FAB-MS(M+H)⁺; MN: FAB-MS(M-H)⁻; MM: FAB-MS(M)⁺)。

Structure: 化学構造式。

R, R^A, R^B: 一般式中の置換基 (Me: メチル, Et: エチル, nPr: ノルマルプロピル, iPr: イソプロピル, nBu: ノルマルブチル, cPr: シクロプロピル, cPen: シクロペンチル, cHex: シクロヘキシル, cHep: シクロヘプチル, cOct: シクロオクチル, pyr: ピロリジン-1-イル, piper: ピペリジン-1-イル, mor: モルホリン-4-イル, tmor: チオモルホリン-4-イル, piper: ピペラジン-1-イル, azep: アゼパン-1-イル, hpipe: ホモピペラジン-1-イル, hPy: 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル, Py: ピリジル, fur: フリル, imid: 1H-イミダゾール-1-イル, tet: テトラゾール-5-イル, Pyox: 1-オキシドピリジル, Pyone: 2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジル, Ph: フェニル, Bn: ベンジル, Ac: アセチル, Boc: tert-ブチルオキシカルボニル, Ms: メタンスルホニル, MOM: メトキシメチル, di: ジ, tri: トリ。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば5-Br-2-furは5-ブロモフラン-2-イルを意味する。)。

[0042] [表3]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
1		MS:332	1-1		
1-2		MS:346	1-3		MS:327
1-4			1-5		MS:327
1-6		MS:332	1-7		
1-8		MS:327			

[0043] 参考例2

3-[(4-クロロ-2,5-ジフルオロベンゾイル)アミノ]チオフエン-2-カルボン酸メチル、Me OH、THF、及び1M水酸化ナトリウム(NaOH)水溶液(aq)の混合物を、85 °Cで2時間攪拌し、3-[(4-クロロ-2,5-ジフルオロベンゾイル)アミノ]チオフエン-2-カルボン酸を得た。

[0044] 参考例2と同様にして、以下の表4に示す化合物を製造した。

[0045] [表4]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
2		MS:318	2-1		MS:302
2-2		MS:332	2-3		MS:316
2-4		MN:316	2-5		MS:377
2-6		MS:266	2-7		MN:280
2-8		MN:325			

[0046] 参考例3

4-メチル-3-[(2,4,5-トリフルオロベンゾイル)アミノ]チオフエン-2-カルボン酸メチル、MeOH、THF、1M NaOH aqの混合物を70 °Cで攪拌した後、1M塩酸aqを加え、析出した固体をろ取することにより、3-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]-4-メチルチオフエン-2-カルボン酸を得た。

MS:328

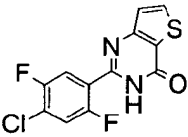
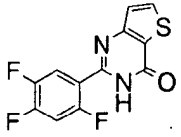
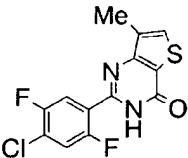
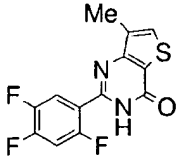
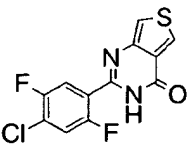
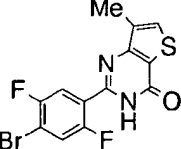
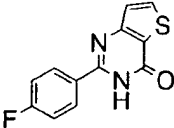
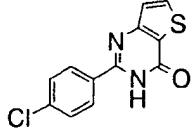
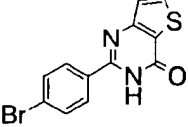
[0047] 参考例4

3-[(4-クロロ-2,5-ジフルオロベンゾイル)アミノ]チオフエン-2-カルボン酸、塩化チオ

ニル、及びDMFの混合物を、75 °Cで1.5時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し1,4-ジオキサンを加えた。この反応液を氷冷下、28%アンモニア水に加え、室温で3時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にMeOHおよび1M NaOH aqを加え、90 °Cで2.5時間攪拌し、2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(1H)-オンを得た。

[0048] 参考例4と同様にして、以下の表5に示す化合物を製造した。

[0049] [表5]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
4		MS:299	4-1		MS:283
4-2			4-3		MS:297
4-4		MS:299	4-5		
4-6		MS:247	4-7		MS:263
4-8		MS: 307,309			

[0050] 参考例5

2-[(4-クロロ-2,5-ジフルオロベンゾイル)アミノ]ニコチン酸メチルのクロロホルム-MeOH溶液に、28%アンモニア水を加え、室温で終夜攪拌し、2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オンを得た。

[0051] 参考例5と同様にして、以下の表6に示す化合物を製造した。

[0052] [表6]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
5		MS:294	5-1		MS:294
5-2		MS:294			

[0053] 参考例6

1-ブロモ-4-クロロ-5-フルオロ-2-(メキシメトキシ)ベンゼンのジエチルエーテル溶液に、ドライアイス-アセトン浴下でn-ブチルリチウムを加え、1時間攪拌した。この反応液をドライアイス、及びジエチルエーテルの混合物に加え、2時間攪拌し、4-クロロ-5-フルオロ-2-(メキシメトキシ)安息香酸リチウムを得た。得られた4-クロロ-5-フルオロ-2-(メキシメトキシ)安息香酸リチウム、3-アミノチオフエン-2-カルボキサミド、及びピリジンの混合物にMeOH-氷浴中でオキシ塩化リンを加え、1時間攪拌し、3-[[4-クロロ-5-フルオロ-2-(メキシメトキシ)ベンゾイル]アミノ]チオフエン-2-カルボキサミドを得た。

ES-MS(M+Na):381

[0054] 参考例7

4-ブロモ-2,5-ジフルオロ安息香酸、及び塩化チオニルの混合物を80 °Cで1時間攪拌後、溶媒を留去して油状物を得た。得られた油状物、3-アミノチオフエン-2-カルボキサミド、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、及びTHFの混合物を氷冷下で2時間攪拌し、3-[[4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゾイル]アミノ]チオフエン-2-カルボキサミドを得た。

[0055] 参考例7と同様にして、以下の表7に示す化合物を製造した。

[0056] [表7]

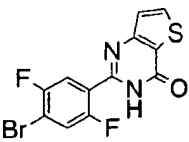
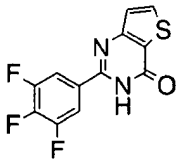
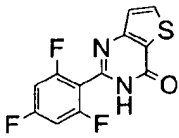
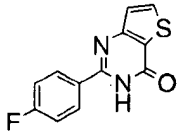
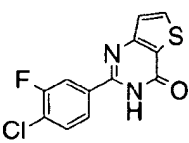
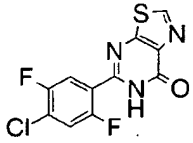
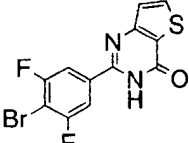
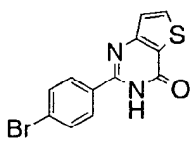

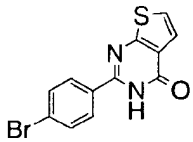
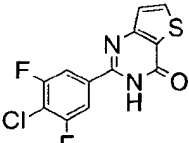
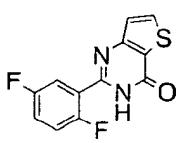
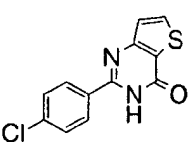
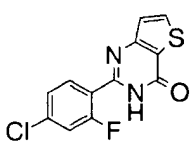
Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
7		EI-MS(+): 219,221	7-1		MS:301
7-2		MS:301	7-3		
7-4		FAB-MS (M+Na): 321	7-5		MS:318
7-6		MN:360	7-7		
7-8		MS:283	7-9		MS: 325,327
7-10		MN:315	7-11		FAB-MS (M+Na): 305
7-12			7-13		MS:299

[0057] 参考例8

3-[(4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゾイル)アミノ]チオフェン-2-カルボキサミド、1M NaOH aq、及びMeOHの混合物を80℃で2時間攪拌し、2-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(1H)-オンを得た。

[0058] 参考例8と同様にして、以下の表8に示す化合物を製造した。

[0059] [表8]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
8		EI-MS(+): 343,345	8-1		MS:283
8-2		MS:283	8-3		MS:247
8-4		MS:281	8-5		MS:298
8-6		ES-MS(+): 343	8-7		MS: 307,309
8-8		MS:265	8-9		MS: 307,309
8-10		MS:299	8-11		MS:265
8-12		MS:263	8-13		MS:281

[0060] 参考例9

4,5-ジクロロフタル酸無水物の酢酸溶液に3-アミノチオフエン-2-カルボキサミドを加え、加熱還流下終夜攪拌し、3-(5,6-ジクロロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミドを得た。得られた3-(5,6-ジクロロ-1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)チオフエン-2-カルボキサミドのT

HF-MeOH溶液に、1M NaOH aqを加え、80 °Cで2時間半攪拌し、4,5-ジクロロ-2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)安息香酸を得た。得られた4,5-ジクロロ-2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)安息香酸のMeOH-1,4-ジオキサン溶液に硫酸を加え、70 °Cで3日間攪拌し、4,5-ジクロロ-2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)安息香酸メチルを得た。

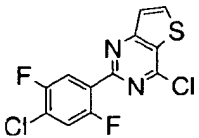
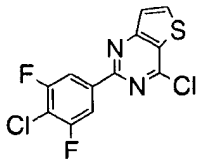
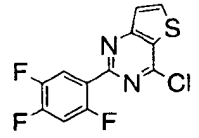
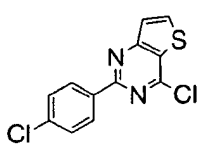
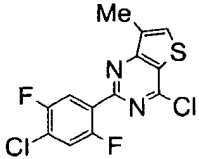

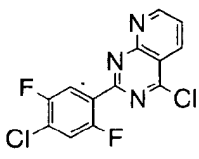
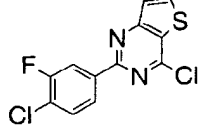
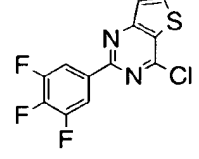
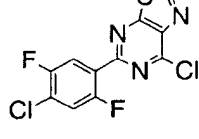
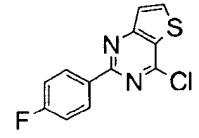
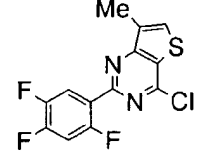
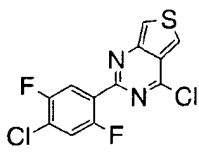
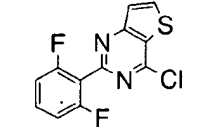
MS:355

[0061] 参考例10

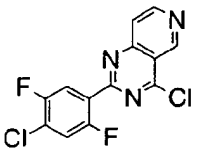
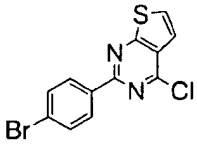
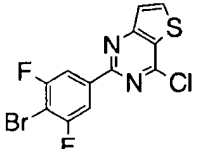
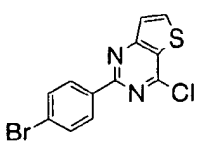
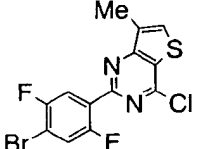
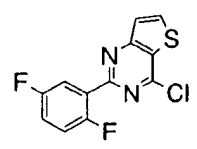
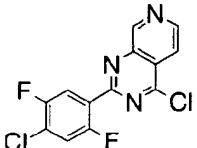
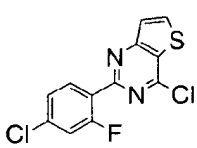
2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(1H)-オン、及びオキシ塩化リンの混合物を90 °Cで4時間攪拌し、4-クロロ-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジンを得た。

[0062] 参考例10と同様にして、以下の表9～表10に示す化合物を製造した。

[0063] [表9]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
10		MS:317	10-1		MS:317
10-2		MS:301	10-3		MS:281
10-4		MS:331	10-5		MS:301
10-6			10-7		MS:399
10-8		MS:301	10-9		
10-10		MS:265	10-11		MS:315
10-12			10-13		MS:283

[0064] [表10]

Rf	Structure	Data	Rf	Structure	Data
10-14		MN:311	10-15		MS: 325,327
10-16		MS:362	10-17		MS: 325,327
10-18		MS:377	10-19		MS:283
10-20		MS:311	10-21		MS:299

[0065] 参考例11

4,5-ジクロロ-2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)安息香酸メチルのクロロホルム溶液に、氷冷下トリエチルアミン、メタンスルホニルクロリドを加え、氷冷下30分攪拌し、4,5-ジクロロ-2-{4-[(メタンスルホニル)オキシ]チエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル}安息香酸メチルを得た。

MS:435

[0066] 参考例12

1-ベンジル-4-メチレンアゼパン塩酸塩とTHF-水の混合物に、N-メチルモルホリン-N-オキシドと四酸化オスミウムのtert-ブタノール溶液を加え、室温で24時間攪拌し、次いで4M塩酸(HCl)-酢酸エチル(EtOAc)溶液で処理し、1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)アゼパン-4-オール塩酸塩を得た。得られた1-ベンジル-4-(ヒドロキシメチル)アゼパン-4-オール塩酸塩のEtOH溶液に10%パラジウム担持活性炭素を加え、水素雰囲気下室温で6時間攪拌し、4-(ヒドロキシメチル)アゼパン-4-オール塩酸塩を得た。

MS:146

[0067] 参考例13

ジエトキシホスホリル酢酸エチルのTHF溶液に氷冷下、水素化ナトリウムと1-ベンジルアゼパン-3-オンを加え、室温で2時間攪拌して(1-ベンジルアゼパン-3-イリデン)酢酸エチルの立体異性体混合物を得た。得られた(1-ベンジルアゼパン-3-イリデン)酢酸エチルの立体異性体混合物を4M HCl-EtOAc溶液で処理した後、EtOHと10%パラジウム担持活性炭素を加え、水素雰囲気下室温で15時間攪拌し、アゼパン-3-イル酢酸エチル 塩酸塩を得た。

MS:186

[0068] 参考例14

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オール、水素化ナトリウム、DMFの混合物を室温で5時間攪拌し、次いで2-クロロ-N,N-ジメチルエチルアミンを加え、さらに室温で30時間攪拌し、2-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)オキシ]-N,N-ジメチルエチルアミンを得た。得られた2-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)オキシ]-N,N-ジメチルエチルアミンと4M HCl-ジオキサン溶液の混合物を、室温で7時間攪拌し、N,N-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エチルアミン 二塩酸塩を得た。

MS:273

[0069] 参考例15

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オール、トリエチルアミン、ベンゼンスルホンクロリド、及び塩化メチレンの混合物を、室温で2日間攪拌し、1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルベンゼンスルホナートを得た。得られた1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルベンゼンスルホナート、マロン酸ジエチル、20%ナトリウムエトキシド-EtOH溶液、及びEtOHの混合物を加熱還流下22時間攪拌し、[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]マロン酸ジエチルを得た。得られた[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]マロン酸ジエチル、水素化ホウ素リチウム、トルエン、及びTHFの混合物を、60℃で18時間攪拌し、2-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロパン-1,3-ジオールを得た。得られた2-(1-tert-ブトキシカルボニル

ルピペリジン-4-イル)プロパン-1,3-ジオール、4M HCl-ジオキサン溶液、及びMeOHの混合物を、室温で1時間攪拌し、2-ピペリジン-4-イルプロパン-1,3-ジオール 塩酸塩を得た。

MS:160

[0070] 参考例16

(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4,4-ジイル)ジメタノール、4M HCl-ジオキサン溶液、及びMeOHの混合物を室温で2時間攪拌し、ピペリジン-4,4-ジイルジメタノール 塩酸塩を得た。

MS:146

[0071] 参考例17

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-オール、及び4M HCl-ジオキサン溶液の混合物を、室温で3.5時間攪拌し、4-(3-ヒドロキシプロピル)ピペリジン-4-オール 塩酸塩を得た。

MS:160

[0072] 参考例18

1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オン、及びN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールの混合物を、加熱還流下6時間攪拌し、1-tert-ブトキシカルボニル-3-[(ジメチルアミノ)メチレン]ピペリジン-4-オンを得た。得られた1-tert-ブトキシカルボニル-3-[(ジメチルアミノ)メチレン]ピペリジン-4-オン、2-ヒドラジノエタノール、及びMeOHの混合物を、加熱還流下2時間攪拌し、2-(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル)エタノールと2-(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)エタノールの混合物を得た。得られた混合物、4M HCl-EtOAc溶液、及びEtOHの混合物を、室温で2時間攪拌し、2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル)エタノール 二塩酸塩と2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)エタノール 二塩酸塩の混合物を得た。

ES-MS(+):168

[0073] 参考例19

(2E)-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イリデン)酢酸エチル、クロロギ酸1-クロロエチル、及び1,2-ジクロロエタンの混合物を、加熱還流下30分間攪拌し、減圧下濃縮した。残渣をEtOHに溶解し、加熱還流下10分間攪拌し、(2E)-(3-メチルピペリジン-4-イリデン)酢酸エチルを得た。

MS:184

[0074] 参考例20

1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン、3-ヒドロキシプロピオン酸、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)、及びDMFの混合物を、室温で24時間攪拌し、3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロパン-1-オールを得た。得られた3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-3-オキソプロパン-1-オール、4M HCl-ジオキサン溶液、及びMeOHの混合物を、室温で16時間攪拌し、3-オキソ-3-ピペラジン-1-イルプロパン-1-オール 塩酸塩を得た。

MS:159

[0075] 実施例1

4-クロロ-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン9.52 g、ヘキサメチレンイミン3.13 g、ジイソプロピルエチルアミン10.50 ml、アセトニトリル190 mlの混合物を70 °Cで5時間攪拌した。反応混合物を水600 ml中に加え、析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下50 °Cで乾燥した。得られた固体をTHF 40 mlに溶解し、4M HCl-EtOAc溶液15 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、EtOH-エーテルから再結晶することにより、4-アゼパン-1-イル-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン 塩酸塩10.97 gを得た。

[0076] 実施例2

4-クロロ-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-7-メチルチエノ[3,2-d]ピリミジン160 mg、ジイソプロピルエチルアミン2 ml、ピペリジン1 mlの混合物を60 °Cで17時間、室温で8時間、95 °Cで24時間攪拌した。反応混合物に水30 mlを加え、EtOAc 60 mlで二回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc)にて精製した。

。得られた化合物に、THF 10 mlと4M HCl-EtOAc溶液1 mlを加えた。溶媒を減圧留去して得られた残渣をEtOH-EtOAcから再結晶することにより、2-(4-クロロ-5-フルオロ-2-ピペリジン-1-イルフェニル)-7-メチル-4-ピペリジン-1-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン 二塩酸塩78 mgを得た。

[0077] 実施例3

4-アゼパン-1-イル-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン500 mgと2Mジメチルアミン-THF溶液の混合物を80 °Cで44時間攪拌した。反応混合物に水100 mlを加え、クロロホルム100 mlで3回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-EtOAc）にて精製し固体を得た。この固体にEtOAc 15 mlと4M HCl-EtOAc溶液5 mlを加え室温下攪拌した。析出した白色固体をろ取後、EtOHで再結晶し[2-(4-アゼパン-1-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-5-クロロ-4-フルオロフェニル]ジメチルアミン 塩酸塩98 mgを得た。

[0078] 実施例4

4-クロロ-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン1.41 g、2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル)エタノールと2-(4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル)エタノールの混合物1.28 g、ジイソプロピルエチルアミン3.87 ml、アセトニトリル30 mlの混合物を80 °Cで12時間攪拌した。反応混合物に水100 mlを加え、EtOAcで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-MeOH）にて精製し、泡状物を1.19 g得た。得られた泡状物とピリジン10 ml、ベンゾイルクロリド0.62 mlの混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水50 mlを加え、EtOAc-THF混合溶媒で抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をEtOAcから再結晶、またその母液からEtOAcにて再結晶を繰り返すことにより、安息香酸 2-[5-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル]エチル716 mgを得た。またそれら再結晶母液を、エーテル-ヘキサン混合溶媒にて洗浄し、その洗液を減圧濃縮することにより、安息香酸 2-[5-[2-(4-クロロ-2,5

-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}エチル636 mgを得た。得られた安息香酸 2-[5-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル}エチル716 mgをTHF-EtOH(2:1)10mlに溶解し、1M NaOH aq 2.60 mlを加え、60 °Cで1時間攪拌した。室温まで放冷し、1M HCl aq 30 mlを加え、エーテルにて洗浄後、水層を1M NaOH aq 100 mlにてアルカリ性とした。これをEtOAcで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をTHF 20 ml、MeOH 10 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液3 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、EtOH-EtOAcから再結晶することにより、2-[5-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-2-イル}エタノール 塩酸塩687 mgを得た。また、安息香酸 2-[5-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}エチル636 mgに対して、上記の操作を行うことにより、2-[5-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イル}エタノール 塩酸塩180 mgを得た。

[0079] 実施例5

{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-3-イル}酢酸エチル1.88 g、1M NaOH aq 6.20 ml、THF-EtOH(1:1) 20 mlの混合物を室温で19時間攪拌した。反応混合物に1M HCl aq 6.20 ml、水50 mlを加え、さらに室温で1時間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下50 °Cで乾燥することにより、{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-3-イル}酢酸1.77 gを得た。得られた{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-3-イル}酢酸650 mgをTHF 10 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液2 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、iPr OH-エーテルから再結晶することにより、{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-3-イル}酢酸 塩酸塩672 mgを得た。

[0080] 実施例6

{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イリデン}酢酸エチル676 mg、6M HCl aq 10 ml、THF 10 mlの混合物を90 °Cで一
夜攪拌した。析出した無色固体を濾取し、水とジエチルエーテルで洗浄した後、アセ
トニトリル、水から再結晶を行うことにより{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チ
エノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イリデン}酢酸 塩酸塩276 mgを得た。

[0081] 実施例7

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]
ピリミジン-4-イル]ピペラジン1.16 g、4M HCl-ジオキサン溶液10 mlの混合物を室温
で2日間攪拌した。反応混合物にEtOAc 10 mlを加え、析出物を濾取し、EtOAcで洗
浄後、減圧下乾燥することにより、2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ピペラジ
ン-1-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン 二塩酸塩1.17 gを得た。

[0082] 実施例9

8-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]-1,4-ジオ
キサ-8-アザスピロ[4.5]デカン451 mg、p-トルエンスルホン酸一水和物20 mg、アセト
ニトリル-アセトン(1:1) 8 mlの混合物を加熱還流下5時間攪拌した。反応混合物を室
温まで放冷し、水200 ml中に加え、析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下50 °Cで乾
燥した。得られた固体をTHF 12 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液2 mlを加え、
減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、アセトニトリル-エーテルにて洗浄すること
により、1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリ
ジン-4-オン 塩酸塩310 mgを得た。

[0083] 実施例10

2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ピペラジン-1-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン
二塩酸塩500 mg、ヒドロキシ酢酸104 mg、トリエチルアミン0.32 ml、HOBt 184 mg、E
DCI 261 mg、DMF 10 mlの混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物に水70 mlを
加え、析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下50 °Cで乾燥した。得られた固体をTHF
10 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサンaq 2 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この
固体を、EtOH-EtOAcにて再結晶することにより、2-[4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロ
フェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]-2-オキソエタノール 塩

酸塩487 mgを得た。

[0084] 実施例11

2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ピペラジン-1-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン二塩酸塩500 mg、ジイソプロピルエチルアミン0.99 ml、DMF 10 mlの混合物に、2-クロロ-2-オキノ酢酸エチル0.14 mlを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水50 mlを加え、EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去し、残渣619 mgを得た。この219 mgをTHF 10 mlに溶解し、4M HCl-EtOAc溶液2 mlを加えた。溶媒を減圧留去して得られた残渣をEtOHとEtOAcで洗浄し、{4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}(オキノ)酢酸エチル 塩酸塩185 mgを得た。

[0085] 実施例12

2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン二塩酸塩50 mgとピリジン1 mlの混合物を氷冷し、無水酢酸0.05 mlを加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を水で洗浄し、4-(4-アセチル-3-メチルピペラジン-1-イル)-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン43 mgを得た。

[0086] 実施例13

{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}酢酸 塩酸塩500 mg、塩化アンモニウム316 mg、トリエチルアミン0.82 ml、HOBt 319 mg、EDCI 452 mg、DMF 10 mlの混合物を室温で5日間攪拌した。反応混合物に水60 mlを加え、析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下50 °Cで乾燥した。得られた固体をTHF 10 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液2 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体をエーテルで洗浄することにより、2-{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル}アセタミド 塩酸塩573 mgを得た。

[0087] 実施例14

1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4-オン530 mg、水素化ホウ素ナトリウム60 mg、THF 20 ml、EtOH 20 mlの混合物を室

温で45分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水50 mlを加え、EtOAc 100 mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣にTHF 20 ml、EtOH 20 ml、4M HCl-EtOAc溶液0.5 mlを加えた。溶媒を減圧留去して得られた残渣をEtOHとEtOAcで洗浄し、1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4-オール 塩酸塩433 mgを得た。

[0088] 実施例15

1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4-オン650 mg、p-トルエンスルホニルメチルイソシアニド380 mg、1,2-ジメトキシエタン20 ml、THF 10 mlの混合物に、tert-ブトキシカリウム440 mgを加え、氷冷下1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に水50 mlを加え、EtOAc 100 mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し、泡状物を得た。この泡状物にEtOAc 50 mlと4M HCl-EtOAc溶液0.5 mlを加え、溶媒を減圧留去し固体を得た。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4-カルボニトリル 塩酸塩150 mgを得た。

[0089] 実施例16

2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-ピペラジン-1-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン870 mg、(R)-グリシドール1.08 ml、THF 15 mlの混合物を加熱還流下21時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し、泡状物を得た。得られた泡状物をEtOH 10 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液2 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、エタノールにて再結晶することにより、(S)-3-[4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]プロパン-1,2-ジオール 二塩酸塩898 mgを得た。

[0090] 実施例17

1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4-オン1.06 g、ヒドロキシルアミン 塩酸塩220 mg、酢酸ナトリウム260 mg、水3 ml、iPrO

H 30 ml、DMF 30 mlの混合物を100 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水100 mlを加え、EtOAc 200 mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、固体542 mgを得た。得られた固体150 mgにTHF 10 ml、EtOH 10 ml、4M HCl-EtOAc溶液0.5 mlを加えた。溶媒を減圧留去して得られた残渣をエーテルで洗浄し、1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4-オンオキシム 塩酸塩162 mgを得た。

[0091] 実施例18

1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4-カルボニトリル260 mgと35% HCl aqの混合物を80 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し乾固させ、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し、固体を得た。得られた固体にTHFと4MHCl-EtOAc溶液0.2 mlを加えた。溶媒を減圧留去して得られた残渣をEtOAcで洗浄し、1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4-カルボン酸塩酸塩250 mgを得た。

[0092] 実施例19

((1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン4-イル)オキシ)酢酸tert-ブチル1.07 g、4M HCl-EtOAc溶液20 ml、EtOH 20 mlの混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣をEtOH-エーテルにて再結晶することにより、((1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン4-イル)オキシ)酢酸エチル 塩酸塩855 mgを得た。

[0093] 実施例20

2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-(2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン582 mg、N-メチルモルホリン-N-オキシド235 mg、2.5w%四酸化オスmium-tert-ブタノール溶液1.30 ml、THF-水(4:1) 10 mlの混合物を室温で20時間攪拌した。反応混合物に水50 mlを加え、EtOAcで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し、泡状物を得た。得られた泡状物をTHF 20 mlに溶解し、4M HCl-EtOAc溶液2 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、EtOH-エーテルにて再結晶することにより、(4RS,5SR)-1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]アゼパン-4,5-ジオール 塩酸塩618 mgを得た。

[0094] 実施例21

4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-カルボン酸エチル400 mgとTHF 10mlの混合物に、1.0M ジイソブチルアルミニウムヒドライドのTHF溶液3.65 mlを氷冷下で滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1M HCl aq 10 mlを加え、室温で10分間攪拌した後、1M NaOH aq 20 mlを加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し、油状物を得た。得られた油状物をTHF 10 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液1 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、EtOH-エーテルにて洗浄することにより、{4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-イル}メタノール 二塩酸塩60 mgを得た。

[0095] 実施例22

4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-カルボキサミド496 mgのDMF 10 ml懸濁液に、カルボニルジイミダゾール805 mgを加え、室温で7時間攪拌した。反応混合物に水50 mlを加え、析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下50 °Cで乾燥した。得られた固体をDMF 8 mlに溶解し、tert-ブトキシカリウム150 mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に10% クエン酸水溶液15 ml、水50 mlを加え、析出物を濾取し、水で洗浄後、減圧下50 °Cで乾燥した。得られた固体をTHF 20 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液2 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、EtOH-エーテルにて洗浄することにより、7-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピペラジン-1,3(2H,5H)-ジオン 塩酸塩573 mgを得た。

[0096] 実施例23

1-アセチル-4-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-カルボン酸エチル290 mgとTHF 6 mlの混合物に、水素化ナトリウム(60%オイル懸濁物)48 mgを加え、室温で1時間攪拌後、70 °Cにてさらに1時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水20 ml、10% クエン酸水溶液20 mlを加えクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をエーテル-クロロホルムにて洗浄した。得られた固体をTHF 10 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液2 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、EtOH-エーテルにて再結晶することにより、2-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピペラジン-6,8(2H,7H)-ジオン 塩酸塩82 mgを得た。

[0097] 実施例24

4-アゼパン-1-イル-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン1.82 gとTHF 40 mlの混合物に、-78 °Cにて1.59M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液3.32 mlを5分間で滴下して加え、-78 °Cで15分間攪拌した。反応混合物にドライアイス約50 gを砕いて加え、その後室温まで昇温した。反応混合物に10% クエン酸水溶液50 mlを加え、EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し、泡状物を得た。得られた泡状物をTHF-アセトニトリルにて再結晶することにより、4-アゼパン-1-イル-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボン酸288 mgを得た。

[0098] 実施例25

2-[1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-4-イル]アセトアミド1.02 gのTHF 20 ml懸濁液に、トリフルオロ酢酸無水物0.69 mlを加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50 mlを加え、EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、薄黄色固体975 mgを得た。そのうち150 mgをTHF 5 mlに溶解し、4M HCl-ジオキサン溶液1 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。この固体を、アセトニトリル-エーテルにて洗浄することにより、{1-[2-(4-ク

クロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]アセトニトリル 塩酸塩156 mgを得た。

[0099] 実施例26

{1-[2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]アセトニトリル825 mg、N-メチルピロリジノン15 ml、アジ化ナトリウム1.32 g、トリエチルアミン 塩酸塩2.81 gの混合物を150 °Cで8時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水50 mlを加え、EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し、油状物を得た。得られた油状物をTHF 10 mlに溶解し、4M塩酸 HCl-ジオキサン溶液4 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。得られた固体をiPrOH-EtOAc-エーテルにて再結晶することにより、2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)-4-[4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ピペリジン-1-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン 塩酸塩868 mgを得た。

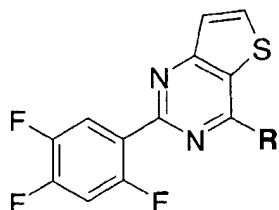
[0100] 実施例27

4-アゼパン-1-イル-2-(4-クロロ-2,5-ジフルオロフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン514 mg、ナトリウムメキシド300 mg、MeOH 10 mlの混合物を封管中120 °Cで5日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣に水40 mlを加え、クロロホルム40 mlで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-MeOH)にて精製し、固体を得た。この固体とクロロホルム-MeOH 10 mlに、4M HCl-ジオキサン溶液0.6 mlを加え、減圧下濃縮し、固体を得た。得られた固体をEtOAcとEtOHより3度再結晶化し、生成した結晶をろ過後、EtOAcで洗浄し、4-アゼパン-1-イル-2-(4-クロロ-5-フルオロ-2-メキシフェニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン 塩酸塩223 mgを得た。

[0101] 上記の製造法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、以下の表11～表30に示す化合物を製造した。表には、これらの実施例化合物の構造と物理学的データを示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す(以下同様)。

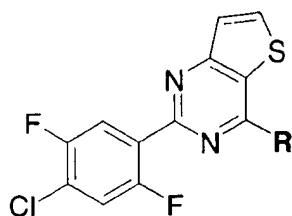
Ex: 実施例番号 (Exの欄に数字のみが記載されている場合、その実施例番号の化合物が塩酸塩であることを示し、数字に続く斜線(/) 及び「f」が記載されている場合、その実施例番号の化合物がフリー体であることを示す。)。

[0102] [表11]



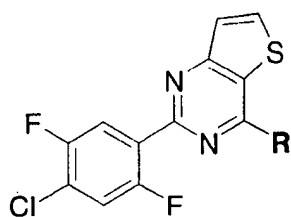
Ex	R	Data
29	pipe	MS:350
30	mor	MS:352
31	tmor	MS:368
32	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
33/f	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
34	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
35/f	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
36	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
37/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:450
38	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
39/f	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:450
40	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:436
41/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:464
42	3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pyrr	MS:408
43/f	3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pyrr	MS:436
44	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:406
45/f	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:434

[0103] [表12]



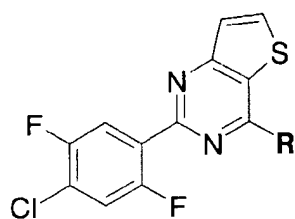
Ex	R	Data
1	azep	MS:380
4	2-(HO(CH ₂) ₂)-2,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl	MS:448
4	1-(HO(CH ₂) ₂)-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl	MS:448
5	3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:424
6	4-(carboxymethylene)-pipe	MS:422
7	pipa	MS:367
9	4-oxo-pipe	MS:380
10	4-(HOCH ₂ CO)-pipa	MS:425
11	4-(EtO ₂ CCO)-pipa	MS:467
12/f	4-Ac-3-Me-pipa	MS:423
13	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:423
14	4-HO-azep	MS:396
15	4-cyano-azep	MS:405
16	(S)-4-(HOCH ₂ CH(OH)CH ₂)-pipa	MS:441
17	4-hydroxyimino-azep	MS:409
18	4-(HO ₂ C)-azep	MS:424
19	4-(EtO ₂ CCH ₂ O)-pipe	MS:468
20	cis-4,5-diOH-azep	MS:412
21	3-(HOCH ₂)-pipa	MS:397
22	1,3-dioxohexahydroimidazo[1,5-a]pyrazin-7(1H)-yl	MS:436
23	6,8-dioxohexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl	MS:435
25	4-(cyano-CH ₂)-pipe	MS:405
26	4-(tet-CH ₂)-pipe	MS:448
46	3-(AcHN)-pyrr	MS:409
47	4-pipe-pipe	MS:449
48	4-Me-pipa	MS:381
49	4-(EtO ₂ C)-pipa	MS:439
50	4-Me-hpipa	MS:395
51	3-Ph-pipa	MS:443
52	3-Bn-pipa	MS:457
53	(S)-3-Me-pipe	MS:380

[0104] [表13]



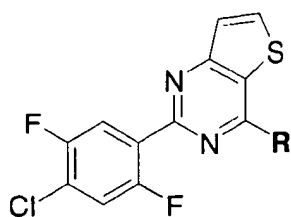
Ex	R	Data
54	(R)-3-Me-pipa	MS:380
55	(R)-3-Bn-pipa	MS:457
56	(R)-3-iPr-pipa	MS:409
57	(S)-3-iPr-pipa	MS:409
58	3-(3-Py)-pipa	MS:444
59	(R)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:424(ES+)
60/f	(R)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:452
61	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipa	ES-MS:424
62/f	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:452
63/f	4-HO ₃ S-pipa	MS:446
64	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipa	MS:439
65/f	4-(MeO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipa	MS:453
66	cis-2,6-diMe-mor	MS:396
67	(4aR,8aS)-decahydroisoquinolin-2-yl	MS:420
68	indolin-1-yl	MS:400
69	2,5-dihydropyrrol-1-yl	MS:350
70	(cis-3,4-diOH)-pyrr	MS:384
71	5-Boc-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl	MS:479
72	2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl	MS:379
73	4-(HOCH ₂)-hPy	MS:394
74	4-(PhOCOCH ₂)-hPy	MS:498
75	4-oxo-azep	MS:394
76	2,3,4,9-tetrahydro-1H-b-carbolin-2-yl	MS:453
77	3-F ₃ C-pipa	MS:435
78	4-HO-4-Me-azep	MS:410
79	4-Me-azep	MS:394
80	4-(EtO ₂ C)-azep	MS:452
81	4-HO-4-(HOCH ₂)-azep	MS:426
82	(R)-3-HO ₂ C-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl	MS:458
83/f	(R)-3-EtO ₂ C-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl	MS:486
84	(S)-3-HO ₂ C-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl	MS:458
85/f	(S)-3-EtO ₂ C-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl	MS:486

[0105] [表14]



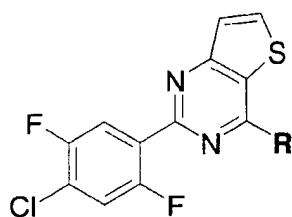
Ex	R	Data
86	4-((HO ₂ CCH ₂)N(Me))-pipe	MS:453
87/f	4-((EtO ₂ CCH ₂)N(Me))-pipe	MS:481
88	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:438
89/f	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:466
90	(R)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:438
91/f	(R)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:466
92	3-(HO ₂ CCH ₂)-azep	MS:438
93/f	3-(EtO ₂ CCH ₂)-azep	MS:466
94	pipe	MS:366
95	mor	MS:368
96	tmor	MS:384
97	1,4-oxazepan-4-yl	MS:382
98	pyrr	MS:352
99	1,3-thiazolidin-3-yl	MS:370
100	hPy	MS:364
101	4-Me-pipe	MS:380
102	4-HO-pipe	MS:382
103	3-HO-pipe	MS:382
104	3-(HOCH ₂)-pipe	MS:396
105	3-(MeOCH ₂)-pipe	MS:410
106	4-(EtO ₂ C)-pipe	MS:438
107	4-(HO ₂ C)-pipe	MS:410
108	5-oxo-hpipa	MS:395
109	3-(EtO ₂ C)-pipe	MS:438
110	4,4-diF-pipe	MS:402
111	3-Me-pipe	MS:380
112	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:396
113	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:410
114	4-(HOCH ₂ CH(OH))-pipe	ES-MS:426
115	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:411
116	4-(HOC)-pipa	MS:395
117	4-Ac-pipa	MS:409
118	4-(H ₂ NOC)-pipe	MS:409
119	3-(H ₂ NOC)-pipe	MS:409
120	1-oxo-tmor	MS:400

[0106] [表15]



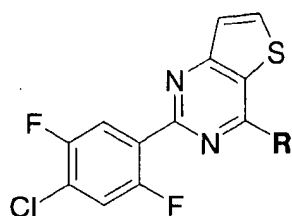
Ex	R	Data
121	1,1-dioxo-tmor	MS:415
122	(R)-3-HO-pyrr	MS:368
123	(S)-3-HO-pyrr	MS:368
124	4-Boc-pipa	MS:467
125	2-Me-pipe	MS:380
126	3-HO ₂ C-pipe	MS:410
127	1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl	MS:424
128	2-(HOCH ₂)-pipe	ES-MS:396
129	4-Ms-pipa	MS:445
130	4-F ₃ C-pipe	MS:434
131	2-(HOCH ₂)-mor	MS:398
132	3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:452
133	4-H ₂ N-pipe	MS:381
134	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:452
135	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:424
136	4-(EtO ₂ CCH ₂ CO)-pipa	MS:481
137	4-(HO ₂ CCH ₂ CO)-pipa	MS:453
138	4-(HO ₂ CCO)-pipa	MS:439
139	4-(MsNH)-pipe	MS:459
140	4-(AcNH)-pipe	MS:423
141	4-(HOCH ₂ CONH)-pipe	MS:439
142	4-(HO ₂ CCH ₂ NH)-pipe	MS:439
143/f	4-(EtO ₂ CCH ₂ NH)-pipe	ES-MS:467
144	hpipa	MS:381
145/f	4-Boc-hpipa	
146	(R)-4-(HOCH ₂ CH(OH)CH ₂)-pipa	MS:441
147	(R)-4-(HOCH ₂ CH(OH)CH ₂)-hpipa	MS:455
148	(S)-4-(HOCH ₂ CH(OH)CH ₂)-hpipa	MS:455
149	4-(Me ₂ N(CH ₂) ₂ O)-pipe	MS:453
150	4-(HO(CH ₂) ₂ O)-pipe	MS:426
151	4,4-di(HOCH ₂)-pipe	MS:426
152	4-((HOCH ₂) ₂ CH)-pipe	MS:440
153	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:453
154	4-(EtO ₂ CCH(Me))-pipa	MS:467
155	4-(HO(CH ₂) ₃)-hpipa	MS:425

[0107] [表16]



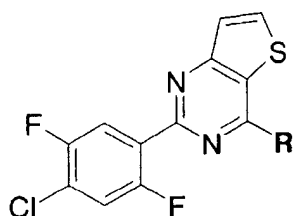
Ex	R	Data
156	4-(HO ₂ CCH ₂)-3-oxo-pipa	MS:439
157/f	4-(tBuO ₂ CCH ₂)-3-oxo-pipa	MS:495
158	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:425
159	4-(HO ₂ CCH(Me))-pipa	MS:439
160	4-(HO ₂ CCH ₂ O)-pipe	MS:440
161	2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-yl	MS:378
162	3-(EtO ₂ C)-pipa	MS:439
163	3-(H ₂ NOC)-pipa	MS:410
164	3-(Me ₂ NOC)-pipa	MS:438
165	4-OH-4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:440
166	1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl	MS:422
167	3-HO ₂ C-pipa	MS:411
168	4-(HO(CH ₂) ₂ N(Me))-pipe	MS:439
169	4-(HO(CH ₂) ₃ N(Me))-pipe	MS:453
170	2,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl	MS:404
171	7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl	ES-MS:416
172	4-((R)-HOCH ₂ C(OH)CH ₂)-3-((S)-Me)-pipa	ES-MS:455
173	4-((S)-HOCH ₂ C(OH)CH ₂)-3-((S)-Me)-pipa	ES-MS:455
174	4-((R)-HOCH ₂ C(OH)CH ₂)-3-((R)-Me)-pipa	ES-MS:439
175	4-((S)-HOCH ₂ C(OH)CH ₂)-3-((R)-Me)-pipa	ES-MS:455
176	(S)-3-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:411
177	(R)-3-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:411
178	2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-yl	MS:450
179	3-HO ₂ C-3-Me-2,4-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecan-9-yl	MS:496
180/f	3-EtO ₂ C-3-Me-2,4-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecan-9-yl	MS:524
181	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:452
182/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	
183	4-(HO(CH ₂) ₂ NHCO)-pipe	MS:453
184	4-(HO(CH ₂) ₂ N(Me)CO)-pipe	MS:467
185	4-(di(HO(CH ₂) ₂)NCO)-pipe	MS:497
186	4-(mor-CO)-pipe	MS:479
187	4-(HO(CH ₂) ₂ CO)-pipa	ES-MS:439

[0108] [表17]



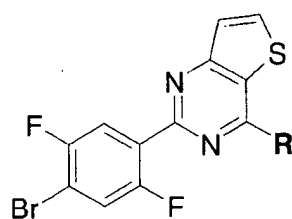
Ex	R	Data
188	4-(HOCH ₂ CH(OH)CO)-pipa	MS:455
189	4-((HOCH ₂) ₂ C(Me)CO)-pipa	MS:483
190	3-(HO(CH ₂) ₂ NHCO)-pipa	MS:454
191	4-cyano-pipe	MS:391
192	4-(HO ₂ CCH ₂ NHCO)-pipe	MS:467
193/f	4-(MeO ₂ CCH ₂ NHCO)-pipe	MS:481
194	4-tet-pipe	MS:434
195	2-(HO ₂ CCH ₂)-tmor	MS:442
196/f	2-(EtO ₂ CCH ₂)-tmor	MS:470
197	1,3-dioxo-2-(HO ₂ CCH ₂)-hexahydroimidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-7(1 <i>H</i>)-yl	MS:494
198	1,3-dioxo-2-(tBuO ₂ CCH ₂)-hexahydroimidazo[1,5- <i>a</i>]pyrazin-7(1 <i>H</i>)-yl	MS:550
199	2-(HO ₂ CCH ₂)-mor	MS:426
200/f	2-(EtO ₂ CCH ₂)-mor	
201	3-(HO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:425
202/f	3-(MeO ₂ CCH ₂)-pipa	
203	3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:438
204/f	3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
205	2-(H ₂ NCOCH ₂)-mor	MS:425
206	2-(HO ₂ CCH ₂)-2,4,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>c</i>]pyridin-5-yl	MS:462
207/f	2-(tBuO ₂ CCH ₂)-2,4,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>c</i>]pyridin-5-yl	MS:518
208	1-(HO ₂ CCH ₂)-1,4,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>c</i>]pyridin-5-yl	MS:462
209/f	1-(tBuO ₂ CCH ₂)-1,4,6,7-tetrahydro-5 <i>H</i> -pyrazolo[4,3- <i>c</i>]pyridin-5-yl	MS:518
210	4-(HO ₂ CCH ₂)-5-Me-hPy	MS:436
211/f	4-(EtO ₂ CCH ₂)-5-Me-hPy	
212	(<i>Z</i>)-4-(carboxymethylene)-3-Me-pipe	MS:436
213/f	(<i>Z</i>)-4-(ethoxycarbonylmethylene)-3-Me-pipe	
214	(<i>E</i>)-4-(carboxymethylene)-3-Me-pipe	MS:436
215/f	(<i>E</i>)-4-(ethoxycarbonylmethylene)-3-Me-pipe	

[0109] [表18]



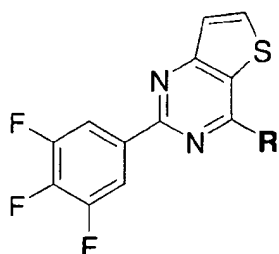
Ex	R	Data
216	3-(HO ₂ CCH ₂)-4-Ms-pipa	MS:503
217/f	3-(EtO ₂ CCH ₂)-4-Ms-pipa	
218	4-Ac-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:467
219/f	4-Ac-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipa	
220	3-(HO ₂ CCH ₂)-4-(HOCH ₂ CO)-pipa	MS:483
221/f	3-(EtO ₂ CCH ₂)-4-(HOCH ₂ CO)-pipa	
222	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:422
223	4-(HO ₂ C)-hPy	MS:408
224	5-(HO ₂ C)-hPy	MS:408
225	3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pyrr	MS:424
226	4-F-pipe	MS:384
227	3,3-diF-pipe	MS:402
228	3-Me-pipa	MS:381
229	trans-2,5-diMe-pipa	MS:395
230	cis-3,5-diMe-pipa	MS:395
231	4-(3-Py-CH ₂)-pipa	MS:458
232	4-(PhO)-pipe	MS:458
233	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:438
234/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:466
235	(E)-4-(HO ₂ C-CH=CH)-pipe	MS:436
236/f	(E)-4-(EtO ₂ C-CH=CH)-pipe	MS:464
237	(Z)-4-(HO ₂ C-CH=CH)-pipe	MS:436
238/f	(Z)-4-(EtO ₂ C-CH=CH)-pipe	MS:464
239	3-(HO ₂ CCH ₂)-pyrr	MS:410
240/f	3-(EtO ₂ CCH ₂)-pyrr	MS:438
241	4-(H ₂ NOC-CH ₂)-pipa	MS:424
242	4-(MeHNOC-CH ₂)-pipa	MS:438
243	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₂)-pipa	MS:438
244	6-CO ₂ H-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl	MS:458
245	7-CO ₂ H-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl	MS:458

[0110] [表19]



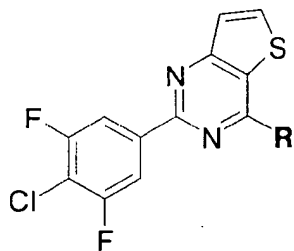
Ex	R	Data
246	pipe	MS:410
247	mor	MS:412
248	tmor	MS:428
249	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:468,470
250/f	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
251	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:468,470
252/f	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
253	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:482
254/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:510
255	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:482
256/f	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:510
257	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:496
258/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:524
259	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:466
260/f	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:494

[0111] [表20]



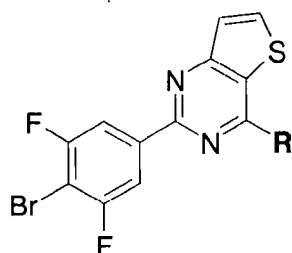
Ex	R	Data
261	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
262	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:436
263/f	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
264/f	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:436
265	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
266/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
267	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
268/f	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:450
269	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:436
270/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	
271	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:406
272/f	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:434
273	3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pyrr	MS:408
274/f	3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pyrr	MS:436

[0112] [表21]



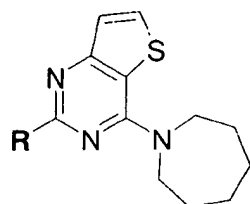
Ex	R	Data
275	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:424
276/f	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:452
277/f	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:438
278/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:466
279	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:452
280/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:480
281	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:424
282/f	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:452
283	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:438
284/f	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:466
285	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:422
286/f	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:450

[0113] [表22]



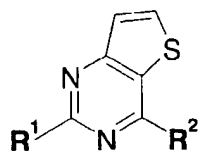
Ex	R	Data
287	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:468
288/f	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:498
289	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:496
290/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:524
291	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:468
292/f	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:496
293	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:466
294/f	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:496
295	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:482
296/f	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:510
297	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:482
298/f	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:510

[0114] [表23]



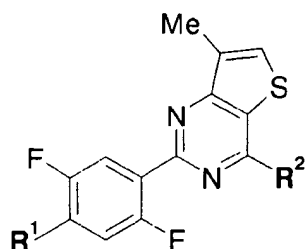
Ex	R	Data
3	2-(Me ₂ N)-4-Cl-5-F-Ph	MS:405
27	2-(MeO)-4-Cl-5-F-Ph	MS:392
299	2,4,6-triF-Ph	MS:364
300	2-(HO ₂ C)-4,5-diCl-Ph	MS:422
301	2-(MeO ₂ C)-4,5-diCl-Ph	MS:436
302	2,5-diF-Ph	MS:346
303	2,6-diF-Ph	MS:346
304	3-F-4-Cl-Ph	MS:362
305	2-F-4-Cl-Ph	MS:362
306/f	2-(HO ₂ C)-3,6-diF-4-Cl-Ph	MS:424
307/f	2,5-diF-3-(HO ₂ C)-4-Cl-Ph	MS:424

[0115] [表24]



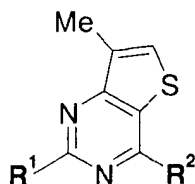
Ex	R ¹	R ²	Data
308	2,5-diF-Ph	hPy	MS:330
309	2,5-diF-Ph	2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-yl	MS:344
310	2,5-diF-Ph	4-(HOCH ₂)-hPy	MS:360
311	3-F-4-Cl-Ph	hPy	MS:346
312	3-F-4-Cl-Ph	2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-yl	MS:360
313	3-F-4-Cl-Ph	4-(HOCH ₂)-hPy	MS:376

[0116] [表25]



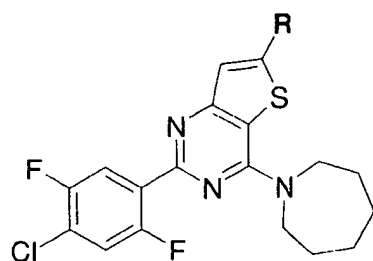
Ex	R ¹	R ²	Data
314	F	mor	MS:366
315	F	pipe	MS:364
316	F	tmor	MS:382
317	F	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:422
318/f	F	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
319	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:422
320/f	F	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
321	Cl	cis-3,4-diOH-pyrr	MS:398
322	Cl	3-OH-azetidin-1-yl	MS:368
323	Cl	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:438
324/f	Cl	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
325	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:438
326/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
327	Cl	pipe	MS:380
328/f	Cl	mor	MS:382
329	Cl	tmor	MS:398
330	Cl	cHexN(Me)-	MS:408
331	Br	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:482,484
332/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
333	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:482,484
334/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
335	Br	pipe	MS:424
336/f	Br	mor	MS:426
337	Br	tmor	MS:442

[0117] [表26]



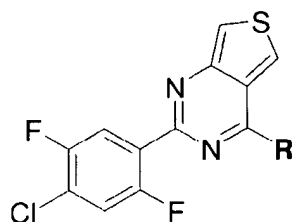
Ex	R ¹	R ²	Data
2	2-pipe-4-Cl-5-F-Ph	pipe	MS:445

[0118] [表27]



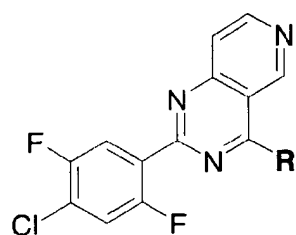
Ex	R	Data
24/f	-CO ₂ H	MS:424
338	-CONH ₂	MS:423

[0119] [表28]



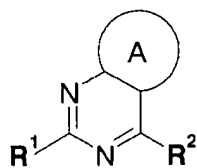
Ex	R	Data
339	azep	MS:380
340	hpipe	MS:381
341	pipe	MS:367
342	3-Me-pipa	MS:380
343	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:424

[0120] [表29]



Ex	R	Data
344	mor	MS:363
345	4-HO-pipe	MS:377
346	pipe	MS:361
347	hpipe	MS:376
348	azep	MS:375
349	pipa	ES-MS:362
350	4-(HOCH ₂ CH(OH))-pipe	ES-MS:421
351	3-Me-pipe	ES-MS:375
352	4-(HOCH ₂) ₂ CH)-pipe	MS:435
353	4-(HO(CH ₂) ₂ O)-pipe	ES-MS:421
354/f	4-Boc-pipa	MS:462
355	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	ES-MS:447
356	hPy	ES-MS:359

[0121] [表30]



Ex	R ¹	A	R ²	Data
357	2,5-diF-4-Cl-Ph		mor	MS:363
358	2,5-diF-4-Cl-Ph		pipe	MS:361
359	2,5-diF-4-Cl-Ph		4-HO-pipe	MS:377
360	2,5-diF-4-Cl-Ph		mor	ES-MS:363
361	2,5-diF-4-Cl-Ph		azep	MS:381
362	2,5-diF-4-Cl-Ph		4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:412

[0122] 以下の表31～32に、いくつかの実施例化合物のNMRデータを示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

NMR:NMRデータ(テトラメチルシランを内部標準とし、特に記載がない場合はDMSO-d₆を測定溶媒とした¹H-NMRにおけるピークのδ(ppm))

[0123] [表31]

Ex	Data
5	NMR: 1.33-1.50(1H,m), 1.52-1.70(1H,m), 1.80-1.95(2H,m), 1.98-2.20(1H,m), 2.20-2.40(2H,m), 3.29(1H,dd), 3.43(1H,dd), 4.62(1H,d), 4.69(1H,dd), 7.62(1H,dd), 7.86(1H,dd), 8.10(1H,dd), 8.44(1H,dd).
25	NMR: 1.39(2H,dq), 1.86-2.04(2H,m), 2.04-2.20(1H,m), 2.58(2H,d), 3.36(2H,dd), 4.83(2H,d), 7.61(1H,d), 7.86(1H,dd), 8.09(1H,dd), 8.43(1H,d).
32	NMR: 1.20-1.45(2H,m), 1.92(2H,d), 2.00-2.30(3H,m), 3.25-3.50(2H,m), 4.80(2H,d), 7.50-7.65(1H,m), 7.70-7.85(1H,m), 8.05-8.25(1H,m), 8.30-8.50(1H,m).
34	NMR: 1.35-1.55(1H,m), 1.55-1.75(1H,m), 1.80-2.00(2H,m), 2.00-2.20(1H,m), 2.20-2.40(2H,m), 3.36(1H,dd), 3.49(1H,dd), 4.50-4.85(2H,m), 7.71(1H,d), 7.82(1H,dt), 8.10-8.30(1H,m), 8.53(1H,d).
38	NMR: 1.30-1.42(1H,m), 1.46-1.74(4H,m), 1.80-1.95(2H,m), 2.34(2H,t), 3.17-3.28(1H,m), 3.43(1H,t), 4.60-4.73(2H,m), 7.67(1H,d), 7.75-7.85(1H,m), 8.13-8.22(1H,m), 8.43(1H,d).
42	NMR: 1.50-1.90(3H,m), 2.00-2.50(4H,m), 3.30-4.50(4H,m), 7.68(1H,d), 7.80-7.88(1H,m), 8.14-8.24(1H,m), 8.55(1H,d).
44	NMR: 2.34-2.41(2H,m), 3.08(2H,s), 4.16(2H,t), 4.57-4.62(2H,m), 7.64(1H,d), 7.75-7.85(1H,m), 8.14-8.22(1H,m), 8.49(1H,d).
61	NMR: 1.35-1.48(1H,m), 1.54-1.68(1H,m), 1.80-1.94(2H,m), 2.00-2.12(1H,m), 2.22-2.34(2H,m), 3.22-3.31(1H,m), 3.36-3.46(1H,m), 4.58-4.72(2H,m), 7.57-7.61(1H,m), 7.84(1H,dd), 8.09(1H,dd), 8.39-8.42(1H,m).
135	NMR: 1.20-1.45(2H,m), 1.80-2.00(2H,m), 2.00-2.25(3H,m), 3.40(2H,dd), 4.79(2H,d), 7.65(1H,d), 7.89(1H,dd), 8.11(1H,dd), 8.47(1H,d).
158	NMR: 2.70-5.50(10H,m), 7.63(1H,d), 7.81(1H,dd), 8.13(1H,dd), 8.44(1H,d).
184	NMR: 1.55-1.80(2H,m), 1.80-1.95(2H,m), 3.05-3.28(3H,m), 3.30-3.65(7H,m), 4.70-4.90(2H,m), 7.61(1H,d), 7.85(1H,dd), 8.09(1H,dd), 8.42(1H,d).
187	NMR: 2.55(2H,t), 3.60-3.84(6H,m), 4.00-4.20(4H,m), 7.61(1H,dd), 7.84(1H,dd), 8.11(1H,dd), 8.43(1H,dd).
188	NMR: 3.45-3.62(4H,m), 3.64-4.00(4H,m), 4.00-4.25(4H,m), 4.42(1H,t), 7.62(1H,dd), 7.85(1H,dd), 8.12(1H,dd), 8.44(1H,dd).
191	NMR: 1.80-2.00(2H,m), 2.00-2.20(2H,m), 3.22-3.35(1H,m), 3.75-3.95(2H,m), 4.20-4.45(2H,m), 7.61(1H,d), 7.83(1H,dd), 8.09(1H,dd), 8.41(1H,d).
210	NMR: 1.74(3H,s), 2.30-2.40(2H,m), 3.09(2H,s), 4.11(2H,t), 4.46(2H,s), 7.62(1H,d), 7.87(1H,dd), 8.11(1H,d), 8.45(1H,d).
212	NMR: 1.08(3H,d), 2.53-2.65(1H,m), 3.00-3.15(2H,m), 3.83(1H,dd), 4.25(1H,dd), 4.41(1H,d), 4.68(1H,d), 5.69(1H,s), 7.57(1H,d), 7.83(1H,dd), 8.09(1H,d), 8.40(1H,d).
214	NMR: 1.08(3H,d), 2.54-2.67(1H,m), 3.00-3.20(2H,m), 3.85(1H,dd), 4.27(1H,dd), 4.43(1H,d), 4.70(1H,d), 5.69(1H,s), 7.61(1H,d), 7.86(1H,dd), 8.11(1H,d), 8.43(1H,d).
222	NMR: 2.30-2.44(2H,m), 3.08(2H,s), 4.08-4.22(2H,m), 4.53-4.65(2H,m), 5.73(1H,br), 7.65(1H,d), 7.88(1H,dd), 8.13(1H,dd), 8.49(1H,d).
225	NMR(80 °C): 1.64-1.84(3H,m), 2.16-2.27(1H,m), 2.27-2.42(3H,m), 3.44-3.58(1H,m), 3.78-3.94(1H,m), 4.02-4.24(2H,m), 7.57(1H,d), 7.74(1H,dd), 8.07(1H,dd), 8.37(1H,d).

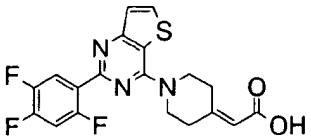
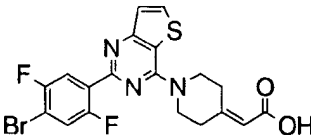
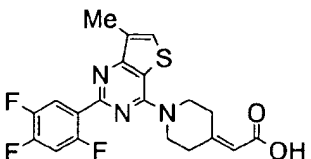
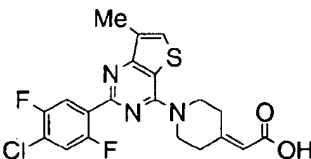
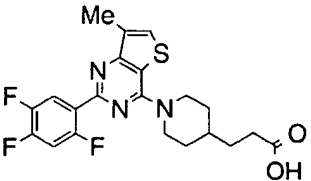
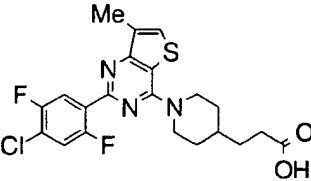
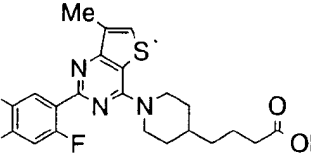
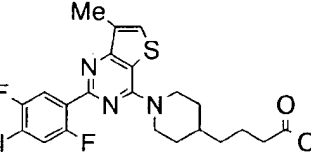
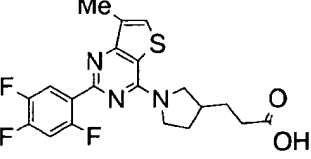
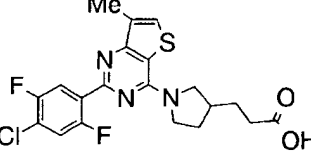
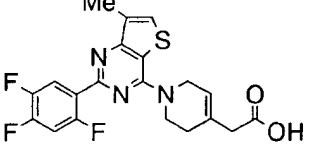
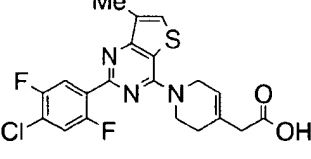
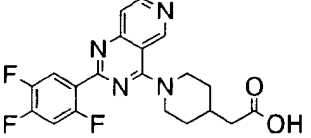
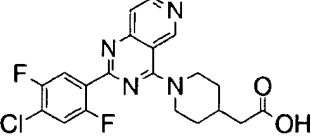
[0124] [表32]

Ex	Data
233	NMR:1.19-1.30(2H,m),1.46-1.52(2H,m),1.65-1.75(1H,m),1.87-1.93(2H,m),2.27(2H,t),3.29-3.36(2H,m),4.77-4.83(2H,m),7.61(1H,d),7.87(1H,dd),8.09(1H,dd),8.43(1H,d)
255	NMR:1.30-1.40(1H,m),1.47-1.70(4H,m),1.80-1.92(2H,m),2.34(2H,t),3.18(1H,t),3.39(1H,t),4.65(2H,t),7.60(1H,d),7.94(1H,dd),8.04(1H,dd),8.41(1H,d).
259	NMR:2.36(2H,s),3.07(2H,s),4.13(2H,t),4.56(2H,s),5.73(1H,s),7.59(1H,d),7.93(1H,dd),8.05(1H,dd),8.42(1H,d).
273	NMR:1.60-1.90(3H,m),2.10-2.50(4H,m),3.40-4.00(2H,m),4.00-4.20(2H,m),7.70(1H,d),8.36(2H,t),8.50(1H,d).
302	NMR:1.57(4H,brs),1.90(4H,brs),4.08(4H,dd),7.48-7.54(2H,m),7.61-7.66(1H,br),7.85-7.87(1H,br),8.48-8.52(1H, br).
304	NMR:1.57(4H,brs),1.91(4H,brs),4.10(4H,dd),7.74(1H,d),7.82(1H,dd),8.29(1H,dd),8.41(1H, d),8.47(1H, d).
308	NMR:2.36-2.38(2H,br),4.16-4.18(2H,m),4.60-4.62(2H,m),5.87-5.90(1H,m),5.97-6.01(1H,m),7.47-7.56(2H,m),7.67(1H,d),7.82-7.92(1H,m),8.51(1H,d).
309	NMR:2.54(4H,brs),4.18-4.20(4H,m),5.70-5.77(2H,m),7.47-7.56(2H,m),7.65(1H,d),7.84-7.88(1H,m),8.51(1H,d).
310	NMR:2.29(2H,brs),3.91(2H,brs),4.15-4.18(2H,m),4.60(2H,brs),5.77(1H,brs),7.45-7.53(2H,m),7.62(1H,d),7.85-7.89(1H,m),8.47(1H,d).
311	NMR:2.37-2.39(2H,brs),4.16-4.19(2H,brs),4.60-4.61(2H,brs),7.74(1H,d),7.82(1H,dd),8.29(1H,dd),8.41(1H, d),8.47(1H, d).
312	NMR:2.56(4H,brs),4.19-4.22(4H,m),5.74(2H,dd),7.73(1H,d),7.80(1H,dd),8.28(1H,dd),8.39(1H, dd),8.47(1H, d).
313	NMR:2.31(2H,brs),3.92(2H,brs),4.17-4.20(2H,m),4.61(2H,brs),5.79(1H,brs),7.66-7.68(1H,m),7.79(1H,dd),8.29(1H,d),8.37-8.43(2H,m).
319	NMR:1.20-1.40(2H,m),1.80-2.00(2H,m),2.00-2.17(1H,m),2.21(2H,d),2.42(3H,s),3.20-3.40(2H,m),4.65-4.85(2H,m),7.70(1H,dt),8.00(1H,s),8.05-8.20(1H,m).
325	NMR:1.20-1.30(2H,m),1.75-1.95(2H,m),2.00-2.16(1H,m),2.20(2H,d),2.41(3H,s),3.15-3.40(2H,m),4.65-4.85(2H,m),7.78(1H,dd),7.99(1H,s),8.06(1H,dd).
333	NMR:1.20-1.40(2H,m),1.75-1.95(2H,m),2.00-2.17(1H,m),2.21(2H,d),2.41(3H,s),3.20-3.40(2H,m),4.65-4.85(2H,m),7.87(1H,dd),7.90-8.10(2H,m).
345	NMR:1.59-1.67(2H,m),1.91-1.99(2H,m),3.86-3.95(3H,m),4.32-4.38(2H,m),7.84-7.88(1H,m),7.90(1H,d),8.14-8.19(1H,m),8.77(1H,d),9.47(1H,s)

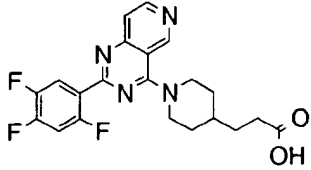

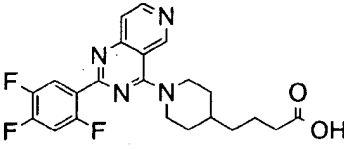
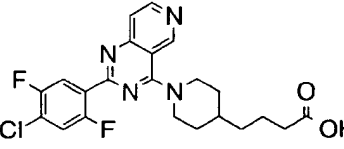
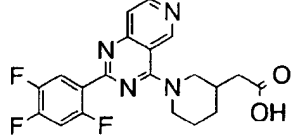
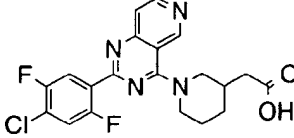
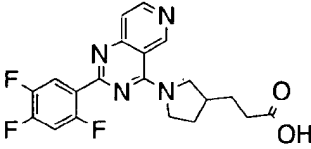
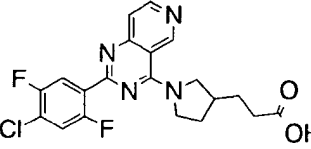
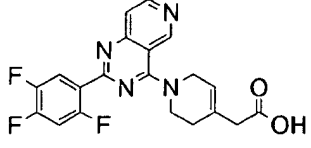
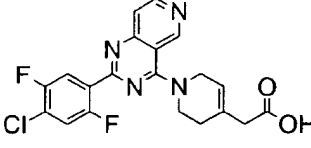
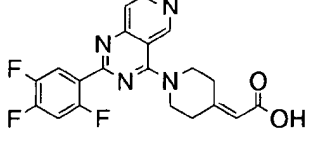

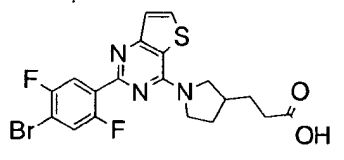
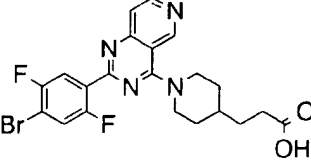
[0125] 以下の表33～35に、本発明の別の化合物の構造を示す。これらの化合物は、上記の製造法や実施例記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に製造することができる。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

No:化合物番号。

[0126] [表33]

No	Structure	No	Structure
A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	

[0127] [表34]

No	Structure	No	Structure
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	
A23		A24	
A25		A26	
A27		A28	

[0128] [表35]

No	Structure	No	Structure
A29		A30	
A31		A32	
A33		A34	
A35		A36	
A37		A38	
A39			

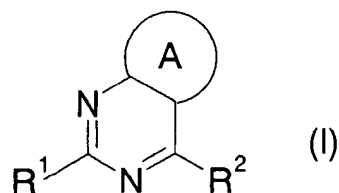
産業上の利用可能性

[0129] 本発明化合物は、優れたインスリン分泌促進作用及び血糖上昇抑制作用を示す。従って、本発明化合物は、これらの作用に基づき、インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)、インスリン抵抗性疾患、及び肥満等の治療及び／又は予防に有用である。

請求の範囲

[1] 式(I)で示される縮合ピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

[化6]



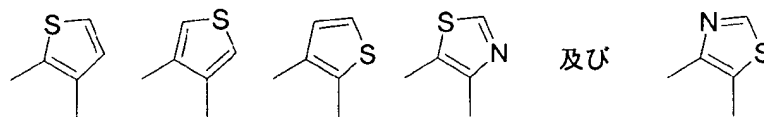
[式中の記号は、以下の意味を示す。]

A:

群 X^1 及び群 X^2 からなる群より選択される環。なお、この環を構成する炭素原子は、低級アルキル、-O-低級アルキル、ハロゲン、カルボキシル、-CO₂-低級アルキル及びカルバモイルからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

群 X^1 :

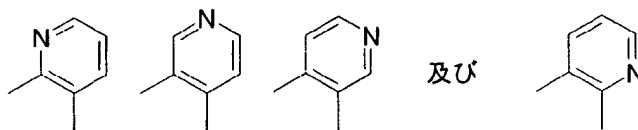
[化7]



からなる群。

群 X^2 :

[化8]



からなる群。

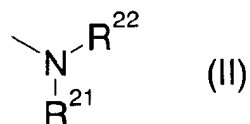
-R¹: 少なくとも1つのハロゲンで置換されたフェニル。なお、このフェニルはさらに置換基を有していてもよい。但し、Aが群 X^2 から選択される環である場合、-R¹は少なくとも3

つのハロゲンで置換されたフェニルを示す。

$-R^2$:

式(II)で示される基、又は置換されていてもよい環状アミノ。

[化9]



[式中の記号は以下の意味を示す。

$-R^{21}$ 、 $-R^{22}$:

同一又は異なって、 $-H$ 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、フェニル、芳香族ヘテロ環、非芳香族ヘテロ環又は $-O$ -低級アルキル。なお、これらの基はそれぞれ置換されていてもよい。]

但し、Aが群 X^1 から選択される環である場合、 $-R^2$ は置換されていてもよい環状アミノを示す。]

- [2] Aが群 X^1 から選択される環である、請求項1記載の化合物。
- [3] R^1 が少なくとも3つのハロゲンで置換されたフェニルである、請求項2記載の化合物。
- [4] R^2 が置換されていてもよい環状アミノである、請求項3記載の化合物。
- [5] R^2 が置換されていてもよいピペラジン若しくは置換されていてもよいピペリジンである、請求項4記載の化合物。
- [6] 請求項1記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。
- [7] インスリン依存性糖尿病(1型糖尿病)、インスリン非依存性糖尿病(2型糖尿病)、インスリン抵抗性疾患、若しくは肥満の治療剤である、請求項6記載の医薬組成物。
- [8] インスリン分泌促進剤である、請求項6記載の医薬組成物。
- [9] 血糖上昇抑制剤である、請求項6記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/018412

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04 (2006.01), **A61K31/519** (2006.01), **A61K31/5377** (2006.01), **A61K31/54** (2006.01), **A61K31/55** (2006.01), **A61P3/10** (2006.01), **A61P5/50** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D495/04** (2006.01), **C07D513/04** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471/04 (2006.01), **A61K31/519** (2006.01), **A61K31/5377** (2006.01), **A61K31/54** (2006.01), **A61K31/55** (2006.01), **C07D495/04** (2006.01), **C07D513/04** (2006.01),

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Caplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/032481 A2 (SCIOS INC.), 14 April, 2005 (14.04.05), Full text & US 2005/0096333 A1	1, 3, 6
X	WO 2004/014850 A2 (PREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC.), 19 February, 2004 (19.02.04), Full text & US 2004/0138238 A1	1-6
X	WO 2003/049739 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.), 19 June, 2003 (19.06.03), & US 2003/0199526 A1 & EP 1474147 A & CA 2469316 A	1-3, 6-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 November, 2005 (10.11.05)

Date of mailing of the international search report
22 November, 2005 (22.11.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/018412

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2001/083456 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 November, 2001 (08.11.01), Full text & JP 2005-120102 A & EP 1277738 A1 & CA 2407593 A	1-6
X	JP 63-192778 A (Merck & Co., Inc.), 10 August, 1988 (10.08.88), Full text & US 4871739 A & EP 276057 A2 & CA 1308410 A	1-6
X	US 4196207 A (ICI Australia Ltd.), 01 April, 1980 (01.04.80), Full text & GB 1597786 A	1-5
A	JP 6-220059 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 09 August, 1994 (09.08.94), Full text (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. **C07D471/04** (2006.01), **A61K31/519** (2006.01), **A61K31/5377** (2006.01), **A61K31/54** (2006.01),
A61K31/55 (2006.01), **A61P3/10** (2006.01), **A61P5/60** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01),
C07D495/04 (2006.01), **C07D513/04** (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. **C07D471/04** (2006.01), **A61K31/519** (2006.01), **A61K31/5377** (2006.01), **A61K31/54** (2006.01),
A61K31/55 (2006.01), **C07D495/04** (2006.01), **C07D513/04** (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 2005/032481 A2(SCIOS INC.)2005.04.14, 全文 & US 2005/0096333 A1	1, 3, 6
X	WO 2004/014850 A2(PREDIX PHARMACEUTICALS HOLDINGS, INC.) 2004.02.19, 全文 & US 2004/0138238 A1	1-6
X	WO 2003/049739 A1(VERTEX PHARMACEUTICALS, INC.)2003.06.19 & US 2003/0199526 A1 & EP 1474147 A & CA 2469316 A	1-3, 6-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10.11.2005

国際調査報告の発送日

22.11.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

關 政立

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

8619

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2001/083456 A1(山之内製薬株式会社)2001.11.08, 全文 & JP 2005-120102 A & EP 1277738 A1 & CA 2407593 A	1-6
X	JP 63-192778 A(メルク エント カムパニー インコーポレーテッド)1988.08.10, 全文 & US 4871739 A & EP 276057 A2 & CA 1308410 A	1-6
X	US 4196207 A(ICI Australia Limited)1980.04.01, 全文 & GB 1597786 A	1-5
A	JP 6-220059 A(田辺製薬株式会社)1994.08.09, 全文 (ファミリーなし)	1-9

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年4月3日 (03.04.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/026661 A1(51) 国際特許分類: A61K 31/505, 31/506, A61P 3/10,
C07D 239/42, 403/10, 409/12, 401/12, 405/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/09350

(22) 国際出願日: 2002年9月12日 (12.09.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-279671 2001年9月14日 (14.09.2001) JP
特願2002-121012 2002年4月23日 (23.04.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 米徳 康博 (YONETOKU, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 丸山 龍也 (MARUYAMA, Tatsuya) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 根来 賢二 (NEGORO, Kenji) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 森友 博幸 (MORITOMO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 今西 直樹 (IMANISHI, Naoki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば

市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 島田 逸郎 (SHIMADA, Itsuro) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 森友 紋子 (MORITOMO, Ayako) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 濱口 渉 (HAMAGUCHI, Wataru) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 三沢 華 (MISAWA, Hana) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 吉田 茂 (YOSHIDA, Shigeru) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 大石 崇秀 (OHISHI, Takahide) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長井 省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.); 〒174-8612 東京都板橋区蓮根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,

[続葉有]

(54) Title: INSULIN SECRETION ACCELERATOR AND NOVEL PYRIMIDINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: インスリン分泌促進剤及び新規なピリミジン誘導体

(57) Abstract: A pyrimidine derivative which is highly effective in promoting insulin secretion, increasing insulin content, and inhibiting blood sugar level from increasing and is usable for treatments for insulin-dependent diabetes, noninsulin-dependent diabetes, insulin-resistant diseases, and obesity.

(57) 要約:

優れたインスリン分泌促進作用、インスリン含量増加作用及び血糖上昇抑制作用を有し、インスリン依存性糖尿病、インスリン非依存性糖尿病、インスリン抵抗性疾患、及び肥満の処置に用いることができるピリミジン誘導体を提供する。



WO 03/026661 A1



GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 *PCT* ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

インスリン分泌促進剤及び新規なピリミジン誘導体

技術分野

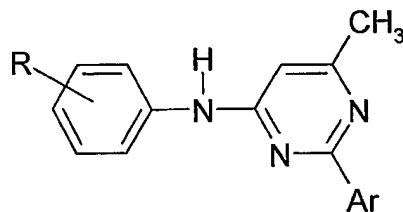
本発明は、医薬、殊にインスリン分泌促進剤、インスリン含量増加剤又は糖尿病治療剤として有用な新規なピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩、及びピリミジン誘導体を有効成分とする医薬に関する。

背景技術

糖尿病は、慢性的な高血糖を主徴とする疾患であり、インスリン作用の絶対的又は相対的な不足により発症する。臨床においては、その特徴からインスリン依存性糖尿病（以下、「1型糖尿病」という。）とインスリン非依存性糖尿病（以下、「2型糖尿病」という。）に大別される。糖尿病患者の約9割を占める2型糖尿病において、膵 β 細胞からのインスリン分泌低下は主要な発症原因の一つであり、特に初期のインスリン分泌障害による食後高血糖が認められる。現在、インスリン分泌促進剤としてはスルホニルウレア剤（SU剤）が主流であるが、低血糖を起こしやすく、長期投与においては膵臓の疲弊により二次無効を引き起こすことが知られている。また、SU剤は食間の血糖コントロールには有効であるが、食後の過血糖を抑制することは困難である。最近、大規模臨床試験により、糖尿病性合併症の発症及び進展抑制には食後高血糖の是正が重要であることが確認された（N. Engl. J. Med., 329: 977-986, 1993）。また、食後高血糖のみの時期に動脈硬化が発症すること、食後軽度高血糖の持続が心血管疾患等の原因による死亡率を高めることが報告されている（Lancet, 354: 617, 1999, Brit. Med. J., 321: 405-413, 2000）。このことは、食後高血糖はたとえ軽度であっても、心血

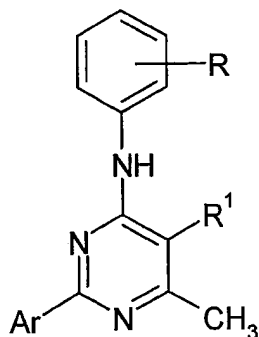
管死の独立した危険因子であることを示している。以上のような背景により、食後高血糖に対する薬物治療の重要かつ必要性が認識されるようになっている。また、2型糖尿病においては、慢性的な高血糖により膵β細胞の機能低下、即ち膵臓インスリン含量の低下を引き起こすと理解されている（Joslin's Diabetes Mellitus, Thirteenth Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, PA, U.S.A, 1994）。従って、インスリン分泌促進作用又はインスリン含量増加作用を有する医薬は、食後高血糖及び／若しくは空腹時血糖の是正、又は膵臓機能亢進に適したプロフィールを有し、1型糖尿病、2型糖尿病の治療及び予防に有用であると考えられる。

一方、日本国特許出願公開特開昭 50-88079 号には、下記一般式で示される化合物が鎮痛、抗炎症剤等として用いられることが記載されている（文献 1）。



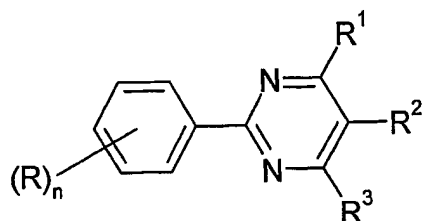
（式中の記号は公報参照。）

また、同特開昭 53-12877 号には、下記一般式で示される化合物が脳組織の酸素が不十分なために生じる脳欠陥に対して用いられることが記載されている（文献 2）。



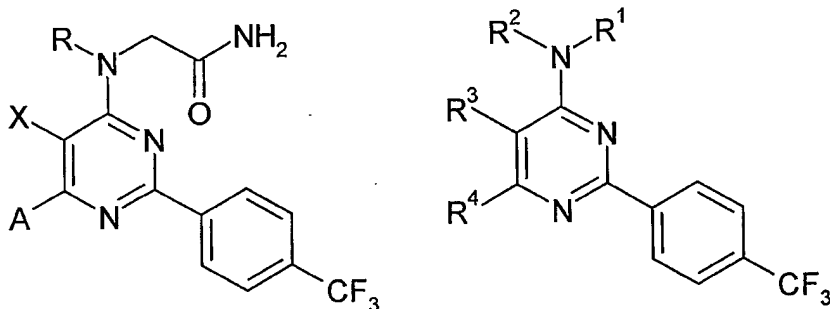
（式中の記号は公報参照。）

また、同特開昭 57-131702 号には、下記一般式で示される化合物が除草剤の植物毒性作用からの栽培植物保護剤として用いられることが記載されている（文献 3）。



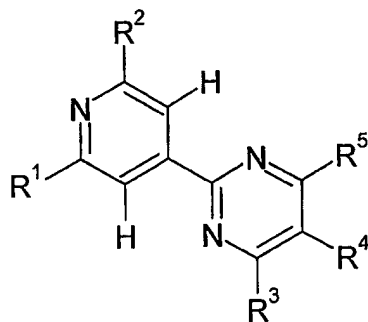
（式中の記号は公報参照。）

また、同特開 2001-139558 号及び同特開 2001-139560 号には、それぞれ下記一般式で示される化合物が抗リウマチ作用を有することが記載されている（文献 4 及び 5）。



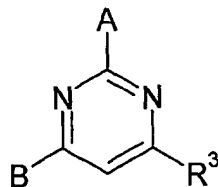
（式中の記号はそれぞれの公報参照。）

また、ドイツ国特許出願公開 DE 4034762 号には、下記一般式で示される化合物が植物の殺菌剤として用いられることが記載されている（文献 6）。



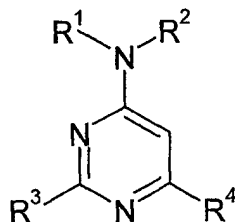
（式中の記号は公報参照。）

また、国際公開第 WO92/04333 号には、下記一般式で示される化合物が痴呆等の中樞疾患治療剤として用いられることが記載されている（文献 7）。



（式中の記号は公報参照。）

また、同 WO00/09496 号には、下記一般式で示される化合物が高血圧等の循環器疾患治療剤として用いられることが記載されている（文献 8）。



（式中の記号は公報参照。）

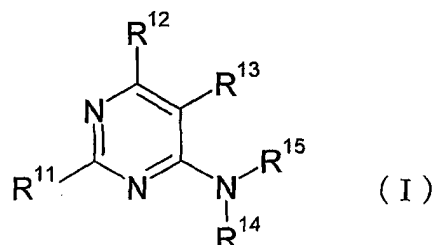
なお、文献 8 には多彩な疾患の一例として、高血圧等の循環器疾患以外に糖尿病が挙げられているが、データによる裏付けはない。さらに、該公報における一般式の R^4 については、請求の範囲には「(C₂-C₅)-アルキル、トリフルオロメチル又はアリール」がクレームされているが、実施例において具体的に開示されているのは、イソプロピル、トリフルオロメチル、ターシャリーブチル及びフェニルの化合物に限られている。

上述の通り、インスリン分泌促進剤及びインスリン含量増加剤は、1 型糖尿病、2 型糖尿病、インスリン抵抗性疾患、及び肥満の治療及び予防に有用であるため、さらに優れた効果を有するインスリン分泌促進剤及びインスリン含量増加剤の創製が切望されている。

発明の開示

本発明者等は、インスリン分泌促進作用又はインスリン含量増加作用を有する化合物について鋭意研究し、ピリミジン誘導体が上述の文献 1~8 のいずれにも記載されていない優れたインスリン分泌促進作用、及びインスリン含量増加作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

即ち、本発明によれば、一般式 (I) で示されるいずれかのピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤、インスリン含量増加剤及び／又は糖尿病治療剤が提供される。



[式中の記号は以下の意味を示す。]

-R¹¹ : 式-A¹¹-D¹¹で示される基。

A¹¹ : 単結合、低級アルキレン又は低級アルケニレン。

D¹¹ : それぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環、若しくは非芳香族ヘテロ環。

R¹² : アリール、ハロゲン、-O-低級アルキル及び-OH からなる群より選択される 1 つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル又は-H。

R¹³ : -H、メチル又はフルオロ。

R¹⁴ : 1 つ以上のハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル又は-H。

-R¹⁵ : 式-A¹⁵-D¹⁵で示される基。

A¹⁵ : 単結合又はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキレン若しくは低級アルケニレン。

D¹⁵ : -H ; -O-低級アルキル ; 低級アルキル及びアリールからなる群より選択

される1つ又は2つの基で置換されていてもよいアミノ；又はそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環。]

このうち、好ましくは R^{12} がアリール、ハロゲン、-O-低級アルキル及び-OHからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル（但し、イソプロピル、トリフルオロメチル、ターシャリーブチル及びフェニルを除く。）である一般式（I）で示されるいずれかのピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤、インスリン含量増加剤及び／又は糖尿病治療剤であり；

さらに好ましくは A^{11} が単結合であり、 D^{11} がそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環であり、 R^{12} がメチル又はエチルであり、 R^{13} が-H又はフルオロであり、 R^{14} が-Hであり、 D^{15} が-H又はそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環である一般式（I）で示されるいずれかのピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤、インスリン含量増加剤及び／又は糖尿病治療剤であり；

特に好ましくは A^{11} が単結合であり、 R^{12} がメチル又はエチルであり、 R^{13} が-H又はフルオロであり、 R^{14} が-Hであり、 D^{15} が-H又はそれぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環であり、 D^{11} がそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ベンゾジオキソリル若しくはベンゾオキサジアゾリルである一般式（I）で示されるいずれかのピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とするインスリン分泌促進剤、インスリン含量増加剤及び／又は糖尿病治療剤である。

上記一般式（I）で示される本発明の医薬の有効成分である化合物は、インスリン分泌促進作用、インスリン含量増加作用及び血糖上昇抑制作用を有する

点に薬理学上の特徴を有する。上記一般式 (I) で示される化合物には、新規化合物の他、文献 1～8 に開示された公知化合物をも包含する。しかし、上述の文献 1～7 には、これらの作用についての開示及び示唆はなく、また、文献 8 には、これらの作用についての具体的裏付けはない。

さらに、上記一般式 (I) で示される本発明の医薬の有効成分である化合物には、表 1 に示される化合物番号 1～9 の試薬カタログ記載の化合物も含まれる。これらの化合物は、医薬用途はもちろんのこと、その他の用途についても全く報告されていない。従って、これらの化合物がインスリン分泌促進作用、又はインスリン含量増加作用を有し、1 型糖尿病、2 型糖尿病、インスリン抵抗性疾患及び／又は肥満の治療及び／又は予防に用いられることは全く知られていない。

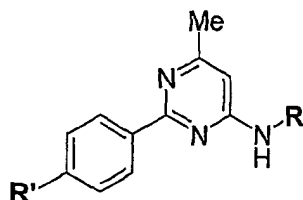
なお、表中の記号は以下の意味を示す (以下同様)。

No : 化合物番号、

R、R' : 一般式中の置換基 (Me : メチル、Ph : フェニル、Bn : ベンジル、cHex : シクロヘキシル。なお、置換基の前の数字は置換位置を示す。従って、例えば 4-MeO-Ph は 4-メトキシフェニルを示す。)、

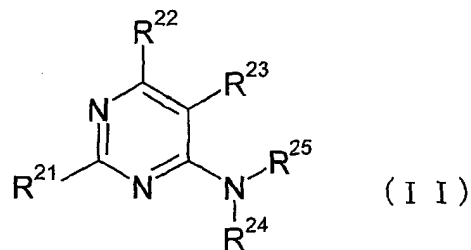
Comp : 販売会社名、CN : カタログ番号。

(表 1)



No	R	R'	Comp (CN)
1	Me	Br	ASINEX (BAS0317961)
2	-(CH ₂) ₂ OH	Br	ASINEX (BAS0317975)
3	4-Me-Ph	Br	ASINEX (BAS0317972)
4	4-MeO-Ph	Br	ASINEX (BAS0317973)
5	Bn	Br	ASINEX (BAS0317966)
6	Ph	Br	ASINEX (BAS0317967)
7	cHex	Br	ASINEX (BAS0317981)
8	4-Me-Ph	H	CHEMBRIDGE (5340687)
9	4-MeO-Ph	H	CHEMBRIDGE (5340689)

また、本発明によれば、一般式 (I I) で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩



(I I)

[式中の記号は以下の意味を示す。]

R²¹ : それぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環。

R²² : メチル又はエチル。

R²³ : -H 又はフルオロ。

R²⁴ : -H。

R²⁵ : それぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはシクロアルキル。

(但し、R²² がメチルであり、かつ、R²³ が-H である場合、

R²⁵ は置換されていない低級アルキル；

ジメチルアミノ若しくはジイソプロピルアミノでそれぞれ置換されている
エチル若しくはプロピル；

低級アルキル及びフェニルからなる群より選択される同一又は異なる 2 つ
の基で置換されているカルバモイルで置換されているメチル；及び
置換されていてもよいフェニルで置換されているメチルを除く。）

但し、

6-メチル-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)-2-フェニルピリミジン-4-アミン、
6-メチル-2-(4-メトキシフェニル)-N-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピリミジン-4-
アミン、

2-{{6-メチル-2-(6-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-4-イル}アミノ}エタノール、
2-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル}アミノ}エタノール、及び、
[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル](シクロヘキシル)アミンを除
く。]；

好ましくは R^{25} が置換されていてもよい低級アルキルである一般式 (I I) で示
されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩；

さらに好ましくは R^{21} がそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ベンゾジオキ
ソリル若しくはベンゾオキサジアゾリルであり、 R^{25} がピリジル、オキシドピリ
ジル及び-OH からなる群より選択される基で置換されていてもよい低級アルキ
ルである一般式 (I I) で示されるピリミジン誘導体又はその製薬学的に許容
される塩；

特に好ましくは

3-(2-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル}アミノ}エチル)ピリジ
ン 1-オキシド、
2-{{2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル}アミノ}エタ
ノール、

- 3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[6-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 2-{[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
- 3-(2-{[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エ

チル)ピリジン 1-オキシド、
3-(2-{[2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エ
チル)ピリジン 1-オキシド、
2-{[2-(3-クロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
[2-(4-ブromoフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル][2-(ピリジン-3-イル)エチル]
アミン、
[2-(4-ブromoフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル](イソブチル)アミン、
[2-(4-ブromoフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル](シクロペンチル)アミン、
3-{[2-(4-ブromoフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}プロパニトリル、
2-{[2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
2-{[2-(4-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
2-{[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタ
ノール、
[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-6-エチルピリミジン-4-イル](イソブチル)ア
ミン、
[2-(4-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](イソブチル)アミン、
2-{[2-(3-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
[2-(3-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](イソブチル)アミン、
[2-(3-クロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル][3-(ピリジン-3-イル)プロピ
ル]アミン、
2-{[6-メチル-2-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
2-{[2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール、
[2-(4-ブromoフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](プロピル)アミン、
[2-(4-ブromoフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル][2-(ピリジン-3-イル)エチル]
アミン、

[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル][2-(ピリジン-4-イル)エチル]

アミン、

(アリル)[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミン、

[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル][(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル]アミン、

[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](イソブチル)アミン、

[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](2,2-ジメチルプロピル)アミン、

3-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル}アミノ}プロパン-1-オール、

[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](3-メトキシプロピル)アミン、

1-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル}アミノ}ブタン-2-オール、

1-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル}アミノ}プロパン-2-オール、

3-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル}アミノ}プロパン-1,2-ジオール、

(R)-2-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル}アミノ}プロパン-1-オール、

(±)-トランス-4-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル}アミノ}シクロヘキサノール、

N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル](ピリジン-4-イルメチル)アミン、

2-{{2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル}アミノ}エタノール、

4-(2-{{2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル}アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{{6-メチル-2-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イル}アミノ}エチル)ピリジ

ン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリ

ジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エ

チル)ピリジン 1-オキシド、

3-(3-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}プロピル)ピリ

ジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(3-クロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジ

ン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(3-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジ

ン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリ

ジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エ

チル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(4-クロロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジ

ン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(4-ヨードフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジ

ン 1-オキシド、

4-([2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}メチル)ピリジン

1-オキシド、

5-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジ

ン-2(1H)-オン、

3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}プロピル)ピリ

ジン 1-オキシド、

- 3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}-1-メチルエチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-クロロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3,5-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(6-クロロピリジン-3-イル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[6-エチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[6-メチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
- 3-(2-{[2-(3,5-ジブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリ

ジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エ

チル)ピリジン 1-オキシド、若しくは、

3-(2-{[2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エ

チル)ピリジン 1-オキシド、又はその製薬学的に許容される塩；

最も好ましくは、

3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジ

ン 1-オキシド、

2-{[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタ

ノール、

3-(2-{[6-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチ

ル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-5-フルオロ-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エ

チル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル]ア

ミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチ

ル)ピリジン 1-オキシド、

2-{[6-エチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタ

ノール、

3-(2-{[2-(2,5-ジフルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピ

リジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)-6-エチルピリミジン-4-イル]ア

ミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、

3-(2-{[2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エ

チル)ピリジン 1-オキシド、
3-(2-{[2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
3-(2-{[2-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、
3-(2-{[6-エチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、若しくは、
3-(2-{[6-メチル-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド、又はその製薬学的に許容される塩；
並びに、これらのいずれかの化合物を有効成分とする医薬組成物、インスリン分泌促進剤及び／又は糖尿病治療剤が提供される。

一般式 (I I) で示される本発明化合物は、ピリミジン 4 位のアミノ基にそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくはシクロアルキルが置換している点、及びピリミジン 6 位にメチル又はエチルが置換している点に化学構造上の特徴を有する。従って、一般式 (I I) で示される化合物は、文献 1～5 に開示される化合物のようにピリミジン 4 位のアミノ基が直接芳香環で置換されることはなく、文献 8 に開示される化合物のようにピリミジン 6 位がイソプロピル、トリフルオロメチル、ターシャリーブチル又はフェニルで置換されることもない。また、一般式 (I I) で示される化合物には、文献 6 及び 7 に具体的に開示された化合物は含まれない。

一般式 (I) 又は (I I) で示される化合物についてさらに説明すると、以下の通りである。

本明細書の一般式の定義において「低級」とは、特に断らない限り、炭素数 1 乃至 6 個の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル」とは、C₁₋₆ のアルキルを意味し、具体的には例えば

メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシル又はイソプロピル若しくはイソブチル等のこれらの構造異性体であり、好ましくは C_{1-4} アルキルであり、さらに好ましくはメチル、エチルである。

「低級アルキレン」とは、 C_{1-6} のアルキルの2価基を意味し、具体的には例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン若しくはヘキシレン又はメチルエチレン等のこれらの構造異性体であり、好ましくは C_{1-4} アルキレンであり、さらに好ましくはメチレン、エチレンである。

「低級アルケニレン」とは、 C_{2-6} のアルケニルの2価基を意味し、好ましくはプロパ-1-エン-1,3-ジイル、ブタ-1-エン-1,4-ジイル、ブタ-2-エン-1,4-ジイルである。

「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の炭素環の1価基を意味し、これらの環は架橋されていてもよい。具体的には例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、ノルボルニル、アダマンチルである。

「アリール」とは、 C_{6-14} の単環乃至3環の芳香族炭化水素環の1価基を意味し、好ましくはフェニル、ナフチルであり、さらに好ましくはフェニルである。

「芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1乃至4個含有する縮合されていてもよい芳香族ヘテロ環の1価基を意味し、具体的には例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、フラザニル、ピリジル、ピラニル、チオピラニル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、キノリル、イソキノリル、クロメニル、ベンゾチオピラニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シ

ンノリニル、ベンゾジオキシソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキセピニル、カルバゾリルであり、これらの環を構成する窒素原子及び硫黄原子は酸化されていてもよく、また、これらの環は部分的に飽和されていてもよい。好ましくはフリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、ピリジル、オキシドピリジル、ピラジル、インドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、キノリル、オキシドキノリル、イソキノリル、クロメニル、ベンゾジオキシソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾジオキセピニルであり、さらに好ましくは、チエニル、イミダゾリル、ピリジル、オキシドピリジル、オキシドキノリル、ベンゾオキサジアゾリルである。

「非芳香族ヘテロ環」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1乃至4個含有する非芳香族ヘテロ環の1価基を意味し、具体的には例えば、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフリル、テトラヒドロチオピラニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニルであり、これらの環を構成する硫黄原子は酸化されていてもよい。好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルである。

「ハロゲン」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられる。

本明細書において、「置換されていてもよい」若しくは「置換されている」の語の許容される置換基としては、それぞれの基の置換基として通常用いられる置換基であればいずれでもよく、各々の基に1つ以上置換基を有していてもよい。

D¹¹における「それぞれ置換されていてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環」、D¹⁵における「それぞれ置換されて

いてもよいアリール、シクロアルキル、芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環」、 R^{21} における「それぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環」及び R^{25} における「置換されていてもよいシクロアルキル」において許容される置換基としては、以下の(1)乃至(8)に示される基が挙げられる。なお、「 R^A 」は、-OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル、アリール、芳香族ヘテロ環及びハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキルを示す。

- (1) ハロゲン；
- (2) -OH、-O- R^A 、-O-アリール、-OCO- R^A 、オキソ (=O)；
- (3) -SH、-S- R^A 、-S-アリール、-SO- R^A 、-SO-アリール、-SO₂- R^A 、-SO₂-アリール、1つ又は2つの R^A で置換されていてもよいスルファモイル；
- (4) 1つ又は2つの R^A で置換されていてもよいアミノ、-NHCO- R^A 、-NHCO-アリール、-NHSO₂- R^A 、-NHSO₂-アリール、ニトロ；
- (5) -CHO、-CO- R^A 、-CO₂H、-CO₂- R^A 、1つ又は2つの R^A で置換されていてもよいカルバモイル、シアノ；
- (6) -OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン及び R^A からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくはシクロアルキル；
- (7) -OH、-O-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されていてもよいアミノ、ハロゲン及び R^A からなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい芳香族ヘテロ環若しくは非芳香族ヘテロ環；
- (8) 上記(1)乃至(7)に示される置換基より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル。

A¹⁵における「それぞれ置換されていてもよい低級アルキレン若しくは低級アルケニレン」及びR²⁵における「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としては、上記（1）乃至（7）に示される基が挙げられる。但し、R²⁵における「置換されていてもよい低級アルキル」において許容される置換基としてオキシ（=O）を除く。

また、本明細書において、「インスリン含量増加」とは、好ましくは「インスリン産生促進に基づくインスリン含量増加」を意味する。

一般式（I）又は（I I）で示される化合物には、置換基の種類によっては、不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学活性体が存在しうる。本発明はこれらの光学異性体の混合物や単離されたものをすべて包含する。また、一般式（I）又は（I I）で示される化合物は互変異性体が存在する場合があるが、本発明はこれらの異性体の分離したもの及び混合物が包含される。

また、一般式（I）又は（I I）で示される化合物は塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容されうる塩である限りにおいて、本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。なお、「芳香族ヘテロ環」及び「非芳香族ヘテロ環」の環を構成する窒素原子は、四級アンモニウム塩を形成していてもよい。四級アンモニウム塩を形成している場合、その窒素原子に結合する基としては低級アルキルが挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピルが挙げられる。また、その四

級アンモニウム塩の対イオンとなる陰イオンとしては、ハロゲン化物イオン、トリフラート、トシラート、メシラート等が挙げられ、特に、ハロゲン化物イオン（例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、三ヨウ化物イオン等）が好ましいが、これらに限定されるものではない。他の陰イオンとして、例えば硝酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、炭酸イオン等の無機陰イオン、フォルマート、アセタート、プロピオナート、オキサラート、マロナート等のカルボキシラート、グルタミン酸等のアミノ酸の陰イオン等を挙げることができる。ハロゲン化物イオンでは、臭化物イオン又はヨウ化物イオンが好ましい。なお、陰イオンは、通常のイオン交換反応により、適宜好ましい陰イオンに変換できるものである。

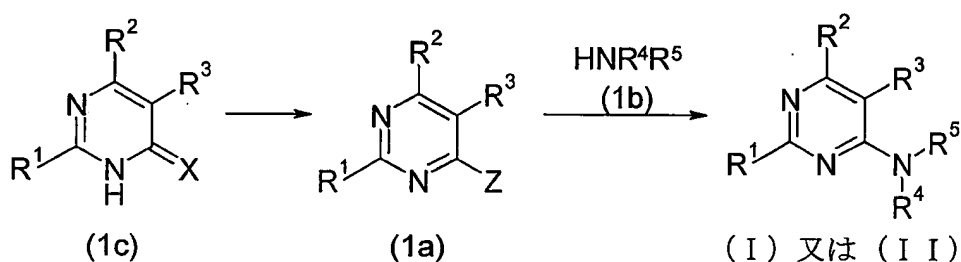
さらに、本発明は、本発明の医薬の有効成分である化合物若しくは本発明化合物又はその製薬学上許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形を有する物質も包含する。なお、本発明の医薬の有効成分である化合物又は本発明化合物には、生体内において代謝されて一般式（I）又は（I I）で示される化合物又はその塩に変換される化合物、いわゆるプロドラッグもすべて包含される。本発明の医薬の有効成分である化合物又は本発明化合物のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985)に記載されている基や、廣川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻 分子設計 163-198 ページに記載されている基が挙げられる。

（製造法）

一般式（I）若しくは（I I）で示される化合物又はその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。以下に代表的な製法を例示する。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基、即ち容易

に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかる後、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えば水酸基やカルボキシル基、アミノ基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツ (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (third edition)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

<第一製法>



(式中、R¹は前述の R¹¹ 又は R²¹ を、R²は前述の R¹² 又は R²² を、R³は前述の R¹³ 又は R²³ を、R⁴は前述の R¹⁴ 又は R²⁴ を、R⁵は前述の R¹⁵ 又は R²⁵ を、XはO又はSを、Zは脱離基を示す。以下同様。)

本製法は式 (1a) で示される脱離基を有するピリミジン誘導体に対し、式 (1b) で示されるアミン誘導体を作用させ、一般式 (I) 又は (II) で示される化合物を製造する方法である。

化合物 (1a) における Z で示される脱離基としては、反応条件下において化合物 (1b) のアミノ基の水素原子と共に HZ の形で脱離しうる基を意味し、例えばフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード等のハロゲン、メタンスルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシのようなトリハロゲノメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。

化合物 (1a) と化合物 (1b) との反応は、常圧または加圧下に、溶媒の不存

在下または適当な溶媒中で行われる。

溶媒の具体例としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；エーテル、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、ジグライム等のエーテル類；メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、2-プロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (DMI)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン等が挙げられるが、化合物 (1b) の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約 20 °C～約 180 °C、好ましくは約 60 °C～約 130 °Cである。

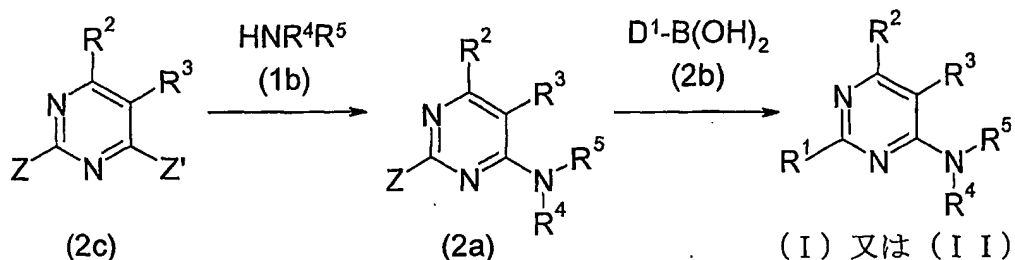
化合物 (1a) は、例えば式 (1c) で示されるピリミジノン又はピリミジンチオン誘導体を常法に従って、ハロゲン化またはスルホニル化することにより合成することができる。

本反応におけるハロゲン化は、例えば化合物 (1c) とオキシ塩化リン、三臭化リン等のハロゲン化剤とを反応させることにより行われる。スルホニル化は、例えばYが酸素原子である場合の化合物 (1c) とメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等のスルホニル化剤とを反応させることにより行われる。

化合物 (1c) は公知の方法、例えば J. Am. Chem. Soc., 74, 842, (1952)、Chem. Ber., 95, 937, (1962)、若しくは J. Org. Chem., 29, 2887, (1964)に記載の方法又はこれらに準じた方法により合成することができる。また、化合物 (1b) は市販されて

いるか、あるいは公知の方法により合成することができる。

<第二製法>



(式中、 D^1 はそれぞれ置換されていてもよいアリール又は芳香族ヘテロ環を、 Z' は脱離基を示す。以下同様。)

本製法は、式 (2a) で示される脱離基を有するピリミジン誘導体に対し、式 (2b) で示されるボロン酸誘導体を作用させ、前述の R^{11} 又は R^{21} において A^{11} 又は A^{21} が単結合を示し、 D^{11} 又は D^{21} がそれぞれ置換されていてもよいアリール又は芳香族ヘテロ環を示す場合の一般式 (I) 又は (II) で示される化合物を製造する方法である。

化合物 (2a) と化合物 (2b) との反応は、常圧または加圧下に、溶媒の不存在下または適当な溶媒中で行われる。

溶媒の具体例としては、芳香族炭化水素類、ケトン類、エーテル類、アルコール類、アセトニトリル、DMF、DMSO、水あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、三級アミン等が挙げられる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約 20 °C～約 180 °C、好ましくは約 60 °C～約 130 °C である。

また、本反応は遷移金属類或いは遷移金属-ホスフィン錯体を添加することにより円滑に進行する場合がある。これらの具体例としては、パラジウム担持炭素、ジクロロ[1,4-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン]パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等が挙げられるが、アメリカ合衆国特許公報

5550236 号に記載された具体例のものを用いることもできる。

化合物 (2a) は、例えば化合物 (1b) と式 (2c) で示される 2 つの脱離基を有するピリミジン誘導体とを反応させることにより合成することができる。本反応は前述の化合物 (1a) と化合物 (1b) との反応の方法又はこれらに準じた方法により行われる。

さらに、一般式 (I) 又は (I I) で示されるいくつかの化合物は、以上のようにして得られた化合物から公知のアルキル化、アシル化、酸化、還元、加水分解等、当業者が通常採用し得る工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。例えば、ピリジルをオキシドピリジルへ、又はキノリルをオキシドキノリルへ酸化する酸化反応としては、常圧又は加圧下、溶媒の不存在下又は酢酸、トリフルオロ酢酸のような有機酸、クロロホルム、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ケトン類、水、硫酸、あるいはこれらの混合溶媒中で過酸化水素水、過酢酸、過安息香酸、メタクロロ過安息香酸 (mCPBA)、オキシソンの過酸類、若しくは酸素を用いた反応を挙げることができる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常約 -20 °C ~ 約 100 °C、好ましくは約 0 °C ~ 約 60 °C である。

このようにして製造された本発明の医薬の有効成分である化合物又は本発明化合物は、遊離のまま、又は常法による造塩処理を施しその塩として、単離・精製される。単離・精製は抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、沈澱、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して、常法により単離できる。例えばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法等の一般的ラセミ体分割法により、光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化又は各種クロマトグラフィー等により分離できる。また、光学

活性な化合物は適当な光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明の医薬の有効成分である化合物 (I) 及び本発明化合物 (I I) は、優れたインスリン分泌促進作用、インスリン含量増加作用及び血糖上昇抑制作用を有する。従って、一般式 (I) 又は (I I) で示される化合物は該作用に基づき、1 型糖尿病、2 型糖尿病、インスリン抵抗性疾患及び／又は肥満の治療及び／又は予防に有用である。

本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物の薬理作用は、以下の試験方法により確認された。

(1) インスリン分泌促進作用測定試験

本試験において、マウス膵β細胞株である MIN6 細胞を用いた被検化合物のインスリン分泌促進作用を検討した。以下に試験方法を示す。

24 穴プレートに 2×10^5 個 / 穴 (0.4 ml) になるように MIN6 細胞を蒔いた (培地は 25 mM グルコース入りの DMEM に FCS を 10% になるように加えたものを用いた)。2 日後に培地をアスピレーターで除き、37°C に暖めた 2.8 mM グルコースを含む KRB-HEPES (140 mM NaCl、3.6 mM KCl、0.5 mM NaH_2PO_4 、0.5 mM MgSO_4 、1.5 mM CaCl_2 、2 mM NaHCO_3 、0.1% BSA、10 mM HEPES (pH 7.4)) 1 ml で一度洗い、再度、同緩衝液 1 ml を入れて 30 分乃至 60 分間、37 °C でインキュベートした。上記緩衝液をアスピレーターで除き、16.8 mM グルコースを含む KRB-HEPES に被検化合物を各々 10 μM 添加したものを、各穴に 0.5 ml ずつ加え、22 分間 37 °C でインキュベートした。上記サンプルを分取し、2.0 μl -2.5 μl を PBS 50 μl に希釈して、インスリン濃度をファデセフインスリン RIA キット (ファルマシア・アップジョン社製) を用いて定量した。被検化合物は 100% DMSO に

溶解し、終濃度 0.1%で添加した。活性は DMSO を 100%としたときの相対比で表した。その結果を表 2 に示す。

なお、表中の化合物表記において、No は表 1 の化合物の化合物番号を、Ex は後述の実施例化合物の実施例番号を示す（表 4 において同様）。

(表 2)

化合物	インスリン分泌 促進作用(%)	化合物	インスリン分泌 促進作用(%)
No 1	150	Ex 1	159
No 3	144	Ex 6	138
No 4	143	Ex 54	154
No 6	143	Ex 188	151
No 7	145	Glibenclamide	122

上記のように、本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物は、強いインスリン分泌促進作用を示した。

(2) インスリン含量増加作用測定試験

本試験において、ヒトインスリンプロモーターを導入した細胞を用いた被検化合物のインスリンプロモーター活性を測定することにより、インスリン含量増加作用を検討した。以下に試験方法を示す。

<ヒトインスリンプロモーターレポータープラスミドの構築>

ヒトのインスリン遺伝子の 5'発現制御領域は、塩基配列が同定され (Nature 284, 26-32, 1980.)、世界中の多くの研究者により研究されている。転写因子結合部位として知られる複数のシス (cis) エLEMENTはマウスやラットのインスリン遺伝子の 5'発現制御領域にも共通に存在している (Diabetes 44, 1002-1004, 1995.)。これら種を越えて共通のシスELEMENTを含みプロモーター活性を示すのに十分と考えられる領域(本実施例では、-342 から+37 の領域。数字の+1 は Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 11572-11577, 1998.に示された想定上の転写開始点を表す)を、ヒトゲノム DNA (Cat. No. 6550-1; Clontech 社) を用いて 5'側に Hind III サイト、

3'側に Nco I サイトができるようにして PCR 増幅し、プラスミド pCR2.1-Topo (Cat. No. K455001、TA クローニングシステム; Invitrogen 社) にクローニングした。PCR の増幅条件は次の通りである。DNA ポリメラーゼ (Ampli Taq DNA ポリメラーゼ; Applied Biosystems 社) を用いて 1 サイクルあたり 94 °C で 30 秒間 2 本鎖 DNA を熱変性し、55 °C で 30 秒間プライマーを変性した 1 本鎖 DNA にアニーリングさせ、引き続き 72 °C で 1 分間 DNA 伸長反応させる。これを 30 サイクル繰り返した。つぎに、増幅断片がクローニングされたプラスミドを制限酵素 Hind III (宝酒造) と Nco I (宝酒造) を用いて消化することによりプラスミドから増幅断片を切り出し、ルシフェラーゼ遺伝子を含むプラスミド (ルシフェラーゼベクター pGV-B2, Cat. No. 306-04831; 東洋インキ) のルシフェラーゼ遺伝子の開始コドンの Nco I サイトとその 5' 上流に位置する Hind III サイトにクローニングした。クローニングしたヒトインスリンプロモーターの塩基配列は、ジデオキシターミネーター (dideoxy terminator) 法により DNA シークエンサー (ABI377 DNA Sequencer; Applied Biosystems 社) を用いて決定した。このようにして、ヒトインスリンプロモーターレポータープラスミド pIns-Luc380 (以下、プラスミド InsPro と称する) を構築した。なお、このプラスミドを細胞に導入し、このプラスミドに含まれるインスリンプロモーター部分が活性化されれば、ルシフェラーゼ遺伝子が生合成される。このルシフェラーゼ活性を測定することにより、インスリンプロモーター活性を測定することができる。

<インスリンプロモーター活性測定方法>

NIT 1 細胞 4×10^4 細胞に、トランスフェクション試薬 (FuGENE6; Boehringer Mannheim 社) を用いて、上記用法にて作製したプラスミド InsPro を 10 ng 導入し、96 穴プレートに播種した (培地は、10%牛胎児血清 (FCS) を含む、ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 又は F-12 培地を用いた)。播種後、18~20 時間培養し、培地で希釈した被検化合物を加え、5% CO₂ 存在下、37 °C で 24 時間イ

ンキュベートした。培地を吸引し、細胞溶解液（細胞溶解液 LC β ; 東洋インキ）で溶解した後、そのルシフェラーゼ活性を、市販の測定キット（ピッカジーン発光キット ; 東洋インキ）及び測定装置（ML3000 microtiter plate luminometer; Dynatech Laboratories 社）を用いて測定した。被検化合物は 100% DMSO に溶解し、終濃度 0.1% で添加した。活性は DMSO を 100% としたときの相対比で表した。その結果を表 3 に示す。

(表 3)

化合物	インスリン プロモータ活性(%)	化合物	インスリン プロモータ活性(%)
Ex 128	469	Ex 167	430

上記のように、本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物は、強いインスリンプロモータ活性、即ち、インスリン含量増加作用を示した。

(3) 正常マウス経口糖負荷試験

本試験において、正常マウスを用いた被検化合物の糖負荷後の血糖上昇抑制作用について検討した。以下に試験方法を示す。

1 週間予備飼育した ICR マウス（雄、6 週齢）を 18~20 時間絶食し、被検動物として用いた。被検化合物は 5% ポリプロピレングリコール-5% Tween80 に溶解させ、グルコース負荷 5 分前（Nateglinide は 30 分前）に 10 mg/kg 腹腔内投与（Nateglinide 並びに実施例 186 及び 197 については経口投与）した。グルコース負荷後 30 分時の対照群に対する血糖低下率（%）を測定した。その結果を表 4 に示す。

(表 4)

化合物	血糖低下率(%)	化合物	血糖低下率(%)
No 1	27	Ex 197	28
No 2	32	Ex 337	33
Ex 186	25	Nateglinide	26

上記のように、本発明の医薬の有効成分である化合物及び本発明化合物は、

正常マウス経口糖負荷試験において強い血糖低下作用を示した。

本発明の医薬は、一般式 (I) 又は (I I) で示される化合物の 1 種以上と、通常製剤化に用いられる、薬剤用担体、賦形剤、その他の添加剤を用いて、通常使用されている方法によって調整することができる。投与は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、液剤等による経口投与、静注、筋注等の注射剤、又は坐剤、経鼻、経粘膜、経皮等による非経口投与のいずれの形態であつてもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1 種以上の活性物質が、少なくとも 1 つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、ラクトース等の安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸等の可溶化剤又は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、EtOH を含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射

剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、EtOH等のアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、例えばラクトース等の安定化剤、可溶化剤又は溶解補助剤等の添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、成人1人あたり0.1～500 mgが適当で、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合、1日の投与量は、成人1人あたり0.01～100 mgが適当で、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、体重、性別等を考慮して、個々の場合に応じて適宜決定される。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を参考例として説明する。

参考例1

4-ブロモベンゾニトリル 18.20 g、クロロホルム 300ml 及び EtOH 100 ml の混合物に、攪拌しながら -65 °C で塩化水素ガスを 30 分間吹き込んだ後、室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に炭酸アンモニウム 48 g 及び EtOH 400ml を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液に水 300 ml を加えた後 EtOH を

減圧留去し、析出した固体を濾取、水洗して、4-ブロモベンズアミジン塩酸塩 22.91 g を無色固体として得た。

参考例 1 と同様に、参考例 2 ～ 4 の化合物を得た。

参考例 5

3,4- (メチレンジオキシ) ベンゾニトリル 25.0 g、50%ヒドロキシルアミン水溶液 25 ml 及び MeOH 500 ml の混合物を、70 °C で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水 300 ml を加え析出した固体を濾取、水洗して、N-ヒドロキシ-3,4- (メチレンジオキシ) ベンズアミジン 27.83 g を無色固体として得た。

参考例 6

N-ヒドロキシ-3,4- (メチレンジオキシ) ベンズアミジン 27.83 g、無水酢酸 17.49 ml 及び酢酸 300 ml の混合物を室温で 5 時間攪拌した後、10%パラジウム担持炭素 4.11 g を加え水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。反応液を濾過し溶媒を減圧留去した後、残渣にエーテルを加え析出した固体を濾取して、3,4- (メチレンジオキシ) ベンズアミジン酢酸塩 32.40 g を無色固体として得た。

参考例 7

4-ブロモベンズアミジン塩酸塩 14.13 g の MeOH 250 ml 溶液にナトリウムメトキシド 9.72 g を加え室温で 30 分間攪拌後、アセト酢酸メチル 7.50 ml を加え 60 °C で 20 時間攪拌した。反応液に氷冷下で 1M HCl 水溶液 400 ml を加え、析出した固体を濾取、水洗して、2-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-3H-ピリミジン-4-オン 13.98 g を無色固体として得た。

参考例 7 と同様に、参考例 8 ～ 10 の化合物を得た。

参考例 11

4-ブロモベンズアミジン 472 mg、プロピオール酸エチル 0.27 ml の EtOH 5 ml 溶液を 60°C に昇温後、KOH 175 mg の EtOH 4 ml 溶液を 15 分間で滴下し、80 °C で 6 時間攪拌した。室温に放冷後 1M HCl 水溶液 10 ml を加え、析出した固体を濾

取、水洗して、2-(4-ブロモフェニル)-3H-ピリミジン-4-オン 97 mg を微黄色固体として得た。

参考例 1 2

2-(4-ブロモフェニル)-6-メチル-3H-ピリミジン-4-オン 8.80 g 及びオキシ塩化リン 80 ml の混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に氷水 100 ml 及び 1M NaOH 水溶液 150 ml を順に加え、析出した固体を濾取、水洗して、2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-6-メチルピリミジン 10.13 g を無色固体として得た。

参考例 1 2 と同様に、参考例 1 3 ～ 1 5 の化合物を得た。

参考例 1 6

4-クロロ-2-(2,3-ジメトキシフェニル)-6-メチルピリミジン 1.29 g のジクロロメタン 50 ml 溶液に、-78 °C で 1M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 10.0 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に -78 °C で MeOH 30 ml を滴下した後、室温まで昇温した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取して、4-クロロ-2-(2,3-ジヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン 1.44 g を黄色固体として得た。

参考例 1 7

4-クロロ-2-[4-(メトキシメチル)フェニル]-6-メチルピリミジン 6.08 g 及び 2M HCl 水溶液 30 ml の 2-プロパノール 90 ml 溶液を室温で 2 時間攪拌した後、濃塩酸 15 ml を加え、さらに室温で 2 時間、50 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウム(MgSO₄)で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc）で精製して、4-クロロ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン 4.30 g を得た。

参考例 1 8

2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン 5.00 g、p-アニシジン 3.78 g 及びトリエチルアミン 4.30 ml の 2-プロパノール 50 ml 溶液を 70 °C で 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水 200 ml 及び飽和重曹水 30 ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテル 120 ml を加え析出した固体を濾取して、N-(2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-p-アニシジン 6.12 g を無色固体として得た。

参考例 19

60%水素化ナトリウム油分散体 90 mg の DMF 15ml 溶液に、氷冷下で N-(2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-p-アニシジン 500 mg を加え室温で 15 分間攪拌した後、ヨウ化メチル 570 mg を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え EtOAc で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc）で精製して、N-(2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-N-メチル-p-アニシジン 430 mg を無色固体として得た。

参考例 20

3-(2-アミノエチル)ピリジン 8.64 g の THF 200 ml 溶液に、氷冷下でジ-tert-ブチルジカルボナート 16.21 g を加え同温で 10 分間、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に水 100 ml 及び 1M NaOH 水溶液 30 ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去して、2-(ピリジン-3-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル 15.90 g を橙色油状物として得た。

参考例 21

2-(ピリジン-3-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル 15.90 g のクロロホルム 300 ml 溶液に、氷冷下で 75% mCPBA 17.90g を加え同温で 1 時間、室温で 30 分間攪拌後、反応液に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩

水で洗浄し MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：MeOH）で精製して、2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル 12.51 g を微黄色油状物として得た。

参考例 2 2

2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル 12.51 g と 4M HCl-EtOAc 溶液 150 ml の混合物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジエチルエーテル 200 ml を加え析出した固体を濾取して、3-(2-アミノエチル)ピリジン 1-オキシド二塩酸塩 8.40 g を無色固体として得た。

参考例 2 3

水素化リチウムアルミニウム 1.15 g 及び THF 50 ml の混合物に、氷冷下で 2-メチルニコチン酸エチル 5.00 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷冷下で水 2.5 ml 及び硫酸ナトリウム 30 g を順に加えセライト濾過した後、溶媒を減圧留去して、(2-メチルピリジン-3-イル)メタノール 3.87 g を微黄色油状物として得た。

参考例 2 4

塩化チオニル 23 ml に氷冷下で(2-メチルピリジン-3-イル)メタノール 3.86 g を加え室温で 15 分間攪拌した。反応液にトルエン 60 ml を加え溶媒を減圧留去した後、残渣に飽和重曹水を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣に DMF 70 ml とシアン化カリウム 3.06 g を順に加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水 200 ml を加え、EtOAc とクロロホルムの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc）で精製して、(2-メチルピリジン-3-イル)アセトニトリル 1.23 g を黄色油状物として得た。

参考例 2 5

60%水素化ナトリウム油分散体 3.60 g の THF 80 ml 溶液に、3-ピリジンアセトニトリル 4.76 g を加え室温で 2 時間攪拌した後、氷冷下でヨウ化メチル 11.86 g を加え室温で 13 時間攪拌した。反応液に氷水 200 ml を加え EtOAc で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去して、2-メチル-2-(ピリジン-3-イル)プロピオニトリル 5.99 g を褐色油状物として得た。

参考例 26

(2-メチルピリジン-3-イル)アセトニトリル 1.20 g の EtOH 15 ml 及びアンモニア水 3 ml 溶液に、ラネーニッケル（懸濁液）1.5 ml を加え水素雰囲気下室温で 18 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、溶媒を減圧留去して、3-(2-アミノエチル)-2-メチルピリジン 1.05 g を黄緑色油状物として得た。

参考例化合物の構造と物理学的データを表 5 に示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

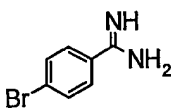
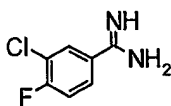

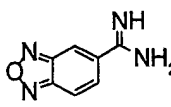
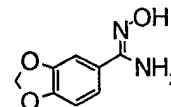
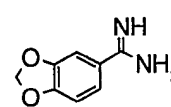
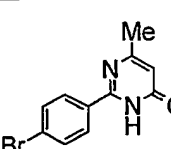
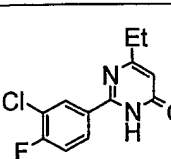
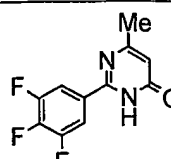
Rf：参考例番号、

Data：物理学的データ、FMS：質量分析データ（特に記載がない場合は、FAB-MS(M+H)⁺データ）、NMR：NMR データ（(CH₃)₄Si を内部標準とし、特に記載がない場合は DMSO-*d*₆ を測定溶媒とする ¹H-NMR におけるピークの δ (ppm)）、

Salt：塩（HCl：塩酸塩、HBr：臭化水素酸塩、AcOH：酢酸塩、ox：シュウ酸塩、無記載：フリー体）、

Structure：化学構造式、Et：エチル、tBu：ターシャリーブチル。

(表 5)

Rf (Salt)	Structure	Data
1 (HCl)		FMS:199,201.
2		FMS:173.
3		FMS:175.
4		FMS:163.
5		FMS:181.
6 (AcOH)		FMS:165.
7		NMR:2.31(3H,s),6.32(1H,s),7.74(2H,d),8.07(2H,d).
8		NMR:1.21(3H,t),2.58(2H,q),6.27(1H,s),7.58(1H,dd),8.10-8.25(1H,m),8.35(1H,dd),12.25-13.00(1H,br).
9		FMS:241.

(表 5 続き)

Rf (Salt)	Structure	Data
10		FMS:229.
11		NMR:6.30-6.50(1H,br),7.74(2H,d),7.90-8.20(3H,m),12.75-12.95(1H,br).
12		NMR:2.56(3H,s),7.58(1H,s),7.75(2H,d),8.27(2H,d).
13		NMR:1.30(3H,t),2.84(2H,q),7.56(1H,t),7.58(1H,s),8.31(1H,ddd),8.38(1H,dd).
14		FMS:259.
15		FMS:247.
16		NMR:2.30(3H,s),6.78(1H,t),6.96(1H,dd),7.62(1H,s),7.70-7.80(1H,m).
17		NMR:2.50(3H,s),6.88(2H,d),7.40(1H,s),8.20(2H,d),10.09(1H,s).

(表 5 続き)

Rf (Salt)	Structure	Data
18		NMR:2.24(3H,s),3.75(3H,s),6.46(1H,s),6.95(2H,d),7.40(2H,d),9.68(1H,s).
19		NMR(CDCl ₃):2.20(3H,d),3.43(3H,s),3.86(3H,s),5.90(1H,brd),6.98(2H,d),7.12(2H,d).
20		NMR(CDCl ₃):1.43(9H,s),2.81(2H,t),3.32-3.45(2H,m),4.50-4.80(1H,br),7.24(1H,dd),7.53(1H,d),8.46(1H,d),8.48(1H,dd).
21		NMR(CDCl ₃):1.43(9H,s),2.79(2H,t),3.25-3.46(2H,m),4.60-5.00(1H,br),7.12-7.19(1H,m),7.20-7.26(1H,m),8.08-8.14(2H,m).
22 (HCl)		NMR:3.01-3.22(4H,m),7.75-7.87(1H,m),7.95-8.06(1H,m),8.10-8.50(3H,br),8.65-8.75(1H,m),8.81(1H,s),9.50-10.79(1H,br).
23		NMR:2.41(3H,s),4.51(2H,d),5.24(1H,t),7.19(1H,dd),7.69(1H,dd),8.30(1H,dd).
24		NMR(CDCl ₃):2.58(3H,s),3.71(2H,s),7.20(1H,dd),7.69(1H,d),8.49(1H,d).
25		NMR:1.74(6H,s),7.47(1H,ddd),7.95(1H,dd),8.57(1H,dd),8.77(1H,dd).
26		NMR(CDCl ₃):2.57(3H,s),2.70-2.85(2H,m),2.85-3.40(2H,m),7.07(1H,dd),7.43(1H,d),8.37(1H,d).

実施例 1

2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-6-メチルピリミジン 284 mg、70%エチルアミン水溶液 1 ml 及び MeOH 2 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで 60 °C で 3 時間攪拌後、70%エチルアミン水溶液 1 ml を加え更に 60 °C で 5 時間攪拌した。室温に放冷後、水 10 ml を加え、析出した固体を濾取、水洗して、N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]エチルアミン 198 mg を無色固体として得た。

実施例 2

4-{4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-メチルピリミジン-2-イル}安息香酸メチル 100 mg、1M NaOH 水溶液 1 ml 及び MeOH 4 ml の混合物を 50 °C で 1.5 時間攪拌した。室温に放冷後、1M HCl 水溶液 1 ml 及び水 3 ml を加え、析出した固体を濾取、水洗して、4-{4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-6-メチルピリミジン-2-イル}安息香酸 70 mg を無色固体として得た。

実施例 3

水素化リチウムアルミニウム 10 mg 及び THF 10 ml の混合物に、氷冷下で 4-{4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-6-メチルピリミジン-2-イル}安息香酸メチル 90 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1M HCl 水溶液及び飽和重曹水を順に加え酢酸エチル (EtOAc) で抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣にジイソプロピルエーテル及びヘキサンを加え析出した固体を濾取して、4-{4-[(4-メトキシフェニル)アミノ]-6-メチルピリミジン-2-イル}ベンジルアルコール 88 mg を無色固体として得た。

実施例 4

2-{[6-メチル-2-(4-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール 2.04 g の EtOAc 50 ml 及び THF 50 ml 溶液に、10%パラジウム担持炭素 350 mg を加え

水素雰囲気下室温で 1 時間攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を減圧留去して、2-{[2-(4-アミノフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール 1.80 g を黄色固体として得た。

実施例 5

2-{[2-(4-アミノフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール 230 mg、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン 140 mg 及び酢酸 6 ml の混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に 1M NaOH 水溶液を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-{[2-[4-(1-ピロリル)フェニル]-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール 180 mg を得た。

実施例 6

N-(2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-p-アニシジン 300 mg、4-メトキシフェニルボロン酸 220 mg、ジクロロ[1,4-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン]パラジウム 32 mg、炭酸ナトリウム 250 mg、トルエン 10 ml、EtOH 4 ml 及び水 5 ml の混合物を加熱還流下 6 時間攪拌した。反応液に水を加え EtOAc で抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc）で精製して、N-[2-(4-メトキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]-p-アニシジン 140 mg を無色粉状物として得た。

実施例 7

N-(2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)-4-フルオロアニリン 135 mg、2-(メトキシメトキシ)フェニルボロン酸 150 mg、ジクロロ[1,4-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン]パラジウム 20 mg、炭酸ナトリウム 120 mg、トルエン 15 ml、EtOH 3 ml 及び水 5 ml を用い、実施例 97 と同様の操作を行って 4-フルオロ-N-{2-[2-(メト

キシメトキシ)フェニル]-6-メチルピリミジン-4-イル}アニリン 150 mg を得た。
このものに 4M HCl 水溶液 10 ml 及び 2-プロパノール 20 ml を加え、50 °C で 3 時間攪拌した。反応液に 1M NaOH 水溶液を加え EtOAc で抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣にジイソプロピルエーテル及びヘキサンを加え析出した固体を濾取して、4-フルオロ-N-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アニリン 76 mg を微黄色固体として得た。

実施例 8

2-(3-{[2-(2-メトキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド 170 mg 及びピリジン塩酸塩 1.50 g の混合物を、200 °C で 20 分間攪拌した。反応液に重曹水を加え EtOAc で抽出した後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : MeOH)で精製して 2-(3-{[2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N,N-ジメチルアセトアミドを得た。このものに EtOH、エーテル及び 4M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出した固体を濾取して、2-(3-{[2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩 80 mg を得た。

実施例 9

実施例 119 のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで、実施例 119 の化合物が溶出した後の溶出画分より得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取して、(3-{[2-(2-ヒドロキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)酢酸 15 mg を得た。

実施例 10

2-(4-{[2-(2,4-ジメトキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド 170 mg 及びピリジン塩酸塩 1.50 g の混合物を、200 °C で 20 分間攪拌した。反応液に重曹水を加え EtOAc で抽出した後、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : MeOH)で精製して 2-(4-{[2-(2,4-ジメトキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N,N-ジメチルアセトアミドを得た。このものに EtOH、エーテル及び 4M HCl-EtOAc 溶液を加え、析出した固体を濾取して、2-(4-{[2-(2,4-ジメトキシフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}フェニル)-N,N-ジメチルアセトアミド塩酸塩 80 mg を得た。

ル)エタノール 290 mg 及び 48%臭化水素酸 20 ml の混合物を、100 °Cで 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に飽和重曹水を加え EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : MeOH) で精製したのち、ジイソプロピルエーテル及びヘキサンを加え析出した固体を濾取して、4-(4-{[4-(2-ブロモエチル)フェニル]アミノ}-6-メチルピリミジン-2-イル)ベンゼン-1,3-ジオール 72 mg を得た。

実施例 1 1

2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-6-メチルピリミジン 7.1 mg 及びチオフェン-2-イルメチルアミン 28 mg の混合物を 80 °Cで 13 時間攪拌した後、DMF 2 ml 及び PS-ベンズアルデヒド(Argonaut Technologies 社製、1.22mmol/g)205 mg を加え室温で終夜攪拌した。反応液を濾過後溶媒を減圧留去して、N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]-(チオフェン-2-イル)メチルアミン 9.8 mg を得た。

実施例 1 2

4-クロロ-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン 200 mg、3-(2-アミノエチル)ピリジン-N-オキシド 二塩酸塩 779 mg、炭酸カリウム 1.02 g 及び 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 4 ml の混合物を 80 °Cで 22 時間攪拌した。室温に放冷後、水 15 ml 及び 1M NaOH 水溶液 5 ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : MeOH) で精製して 3-(2-{[2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド 159 mg を微黄色固体として得た。

実施例 1 3

2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-6-メチルピリミジン 2.00 g、3-(2-アミノエチル)ピリジン 2.50 g、ジイソプロピルエチルアミン 962 mg、ジオキサン 20 ml 及びト

ルエン 10 ml を用い、実施例 1 と同様の操作を行って[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル][2-(3-ピリジル)エチル]アミン 1.42 g を得た。このもののクロロホルム 20 ml 溶液に、75% mCPBA 1.40 g を加え室温で 22 時間攪拌後、75% mCPBA 0.20 g を加え更に 13 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 40 ml を加えクロロホルムで抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム : MeOH）で精製して、3-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン 1-オキシド 1.11 g を黄色油状物として得た。

実施例 1 4

1M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 5 ml に、氷冷下で 2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-(メトキシメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール シュウ酸塩 429 mg を加え室温で 8 時間攪拌後、更に氷冷下で 1M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 5 ml を加え徐々に室温まで上昇しながら 1.5 時間攪拌した。反応液に氷及び 1M NaOH 水溶液 30 ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム : MeOH）で精製した。得られた黄色固体 57 mg に EtOH、アセトニトリル及びシュウ酸 16 mg を加え、析出した固体を同混合溶媒から再結晶して、2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-(ヒドロキシメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ}エタノール シュウ酸塩 18 mg を無色粉状物として得た。

実施例 1 5

{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}酢酸 tert-ブチル 478 mg 及び 4M HCl-ジオキサン溶液 10 ml の混合物を室温で 21 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル 50 ml を加え析出した固体を濾取して、{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}酢酸 塩酸塩 424 mg を微黄色固体として得た。

実施例 16

N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]エタン-1,2-ジアミン 242 mg、塩化メタンスルホニル 60 μ l、トリエチルアミン 0.16 ml 及び THF 5 ml の混合物を、室温で 5 分間攪拌した。反応液に水 15 ml を加え EtOAc で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣 283 mg に EtOH 及びシュウ酸 71 mg を加えた後、析出した固体を濾取しエーテルで洗浄して、N-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-エチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)メタンスルホンアミド シュウ酸塩 271 mg を微黄色固体として得た。

実施例 17

2-(4-ブロモフェニル)-4-クロロ-6-メチルピリミジン 1.00 g、アジ化ナトリウム 2.21 g 及びアセトニトリル 20 ml の混合物を 80 °C で 5 日間攪拌した後、アセトニトリル 10 ml 及び 1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン 4 ml を加え更に同温で 28 時間攪拌した。反応液に水 80 ml を加え析出した固体を濾取、水洗した。得られた微黄色固体 0.66 g にトリフェニルホスフィン 0.72 g 及び THF 15 ml を加え室温で 4 時間攪拌後、水 0.41 ml を加え更に室温で 18 時間攪拌した。反応液に水 50 ml を加え EtOAc で抽出し、有機層を MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc）で精製した。得られた無色非晶性固体 1.13 g と酢酸 600 mg、水 10 ml 及び EtOH 10 ml の混合物を 3 時間加熱還流した。室温に放冷後、飽和重曹水 120 ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc〜クロロホルム：MeOH）で精製して、[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミン 558 mg を無色固体として得た。

実施例 18

N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]エタン-1,2-ジアミン 307 mg、ニコチン酸 135 mg、WSCD 塩酸塩 287 mg 及び THF 6ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 20ml を加え EtOAc で抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧留去して、N-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ニコチンアミド 340 mg を微黄色固体として得た。

実施例 19

[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル][2-(6-クロロ-3-ピリジル)エチル]アミン 145 mg 及びエチレンジアミン 2 ml の混合物を 110 °C で 11 日間攪拌した。室温に放冷後、EtOAc 20 ml を加え 1M HCl 水溶液 20 ml で抽出した。水層に 5M NaOH 水溶液 5 ml を加えクロロホルムで抽出後、MgSO₄ で乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : MeOH : 28%アンモニア水) で精製した。得られた褐色油状物 66 mg に EtOH 及びシュウ酸 28 mg を加え、析出した固体を EtOH から再結晶して、N-[5-(2-{[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]アミノ}エチル)ピリジン-2-イル]エタン-1,2-ジアミン シュウ酸塩 45 mg を褐色固体として得た。

実施例 20

4-(4-メチル-6-{[2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチル]アミノ}ピリミジン-2-イル)安息香酸 399 mg、1,1'-カルボニルジイミダゾール 369 mg、THF 8 ml 及びジオキサン 5 ml の混合物を 60 °C に加熱し、室温に放冷しながら終夜攪拌後、28%アンモニア水 8 ml を加え更に室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : MeOH) で精製して、4-(4-メチル-6-{[2-(1-オキシドピリジン-3-イル)エチル]アミノ}ピリミジン-2-イル)ベンズアミド 110 mg を無色固体として得た。

実施例 2 1

N-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イル]-(ピリジン-3-イル)エチルアミン 84 mg、ヨウ化メチル 15 μ l 及び酢酸エチル 10 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌後、ヨウ化メチル 60 μ l を加え同温で 4 日間、更にヨウ化メチル 35 μ l を加え更に 6 日間攪拌した。溶媒を減圧留去して、ヨウ化 3-{2-[2-(4-ブロモフェニル)-6-メチルピリミジン-4-イルアミノ]エチル}-1-メチルピリジニウム 100 mg を黄色非晶性固体として得た。

上記実施例化合物の構造と物理学的データを表 6 に示す。また、これらの実施例化合物と同様の製造法により得た実施例化合物の構造と物理学的データを表 7 ~ 1 2 に示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

Ex : 実施例番号、

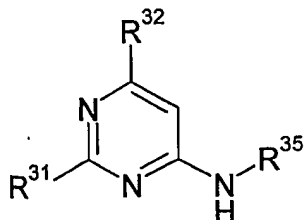
Salt : 塩 (HCl : 塩酸塩、HBr : 臭化水素酸塩、ox : シュウ酸塩、無記載 : フリー体)、

Syn : 製造法 (数字は同様に製造した実施例番号を示す)、

R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R⁴¹ : 一般式中の置換基 (nPr : ノルマルプルピル、iPr : イソプロピル、cPr : シクロプロピル、nBu : ノルマルブチル、iBu : イソブチル、nPen : ノルマルペンチル、cPen : シクロペンチル、cHep : シクロヘプチル、nor : ノルボルニル、adam : アダマンチル、naph : ナフチル、pipe : ピペリジニル、mor : モルホルル、pyrr : ピロリル、imid : イミダゾリル、Fur : フリル、The : チエニル、thia : チアゾリル、Py : ピリジル、oxPy : 1-オキシドピリジル、bthio : ベンゾチエニル、bthia : ベンゾチアゾリル、imidthia : イミダゾ[2,1-b]チアゾリル、quin : キノリニル、oxquin : 1-オキシドキノリニル、Ac : アセチル、di : ジ、tri : トリ。置換基の前の数字は置換位置を示し、従って、例えば 5-Br-2-The は 5-ブロモチオフェン-2-イルを、-(CH₂)₂OH は 2-ヒドロキシエチルを、-(CH₂)₂-(2-Me-3-oxPy) は 2-(2-メチル-1-

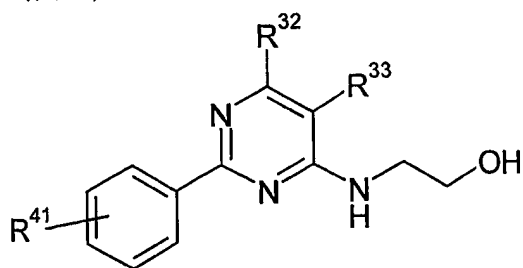
オキシドピリジン-3-イル)エチルを示す。)

(表 6)



Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	R ³⁵	FMS
1	4-Br-Ph	Me	Et	292.
2	4-HO ₂ C-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ OH	274.
3	4-(HOCH ₂)-Ph	Me	4-MeO-Ph	322.
4	4-H ₂ N-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ OH	245.
5	4-pyrr-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ OH	295.
6	4-MeO-Ph	Me	4-MeO-Ph	322.
7	2-HO-Ph	Me	4-F-Ph	296.
8	2-HO-Ph	Me	3-(Me ₂ NOCCH ₂)-Ph	363.
9	2-HO-Ph	Me	3-(HO ₂ CCH ₂)-Ph	336.
10	2,4-diOH-Ph	Me	4-(Br(CH ₂) ₂)-Ph	400.
11	4-Br-Ph	Me	-CH ₂ -2-The	360,362.
12	3-Cl-4-F-Ph	Et	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	373.
13	4-Br-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	385,387.
14(ox)	4-Br-Ph	-CH ₂ OH	-(CH ₂) ₂ OH	324.
15(HCl)	4-Br-Ph	Et	-CH ₂ -CO ₂ H	336,338.
16(ox)	4-Br-Ph	Et	-(CH ₂) ₂ -NHSO ₂ Me	399,401.
17	4-Br-Ph	Me	-H	264,266.
18	4-Br-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ -NHCO-(3-Py)	412,414.
19(ox)	4-Br-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-(H ₂ N(CH ₂) ₂ HN)-3-Py)	427,429.
20	4-H ₂ NOC-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	350.
21	4-Br-Ph	Me	-(CH ₂) ₂ -(1-Me-3-Py ⁺ T ⁻)	383,385.

(表 7)

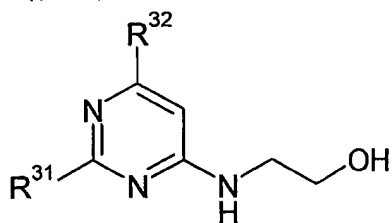


Ex (Salt)	R ⁴¹	R ³²	R ³³	FMS	Syn
22	-H	Me	-H	230.	1
23	4-Me	Me	-H	244.	1
24	4-Et	Me	-H	258.	1
25	4-iPr	Me	-H	272.	1
26	4-nBu	Me	-H	285.	1
27	4-tBu	Me	-H	286.	1
28	4-F	Me	-H	248.	1
29	3,4,5-triF	Me	-H	284.	1
30	3,4,5-triF	Et	-H	298.	1
31	2-Cl	Me	-H	264.	1
32	3-Cl	Me	-H	264.	1
33	3-Cl	Et	-H	278.	1
34	3-Cl-4-Me	Me	-H	276(M-H).	1
35	3-Cl-4-F	Me	-H	282.	1
36	3-Cl-4-F	Et	-H	296.	1
37	3,4-diCl	Me	-H	298.	1
38	3,4-diCl	Et	-H	312,314.	1
39	3,5-diCl	Me	-H	298.	1
40	3-Cl-4-OMe	Me	-H	294.	1
41	4-Cl	Me	-H	264.	1
42	4-Cl	Et	-H	278.	1
43	4-Cl-3-CF ₃	Me	-H	332.	1
44	4-Cl-3-NO ₂	Me	-H	309.	1
45	3-Br	Me	-H	308.	1
46	3-Br-4-F	Me	-H	326.	1
47	4-Br	-H	-H	294.	1
48	4-Br	Me	Me	322.	1
49(ox)	4-Br	Me	-F	326,328.	1
50	4-Br	Et	-H	322.	1
51	4-Br	nPr	-H	336.	1

(表 7 続き)

Ex (Salt)	R ⁴¹	R ³²	R ³³	FMS	Syn
52	4-Br	iPr	-H	336.	1
53	4-Br	-CHF ₂	-H	344.	1
54	4-Br	-CF ₃	-H	362.	1
55	4-Br	-CH ₂ OMe	-H	338,340.	1
56(HBr)	4-Br	Bn	-H	384.	1
57	4-Br-2-F	Me	-H	326.	1
58	4-I	Me	-H	356.	1
59	4-CF ₃	Me	-H	298.	1
60	4-CO ₂ Me	Me	-H	288.	1
61	3-NO ₂	Me	-H	274.	1
62	4-NO ₂	Me	-H	275.	1
63	4-SO ₂ NMe ₂	Me	-H	337.	1
64	4-OH	Me	-H	246.	1
65	4-OMe	Me	-H	260.	1
66	3,4-diOMe	Me	-H	290.	1
67	4-OCF ₃	Me	-H	313.	1
68	4-NMe ₂	Me	-H	273.	1
69	4-Ph	Me	-H	306.	1

(表 8)

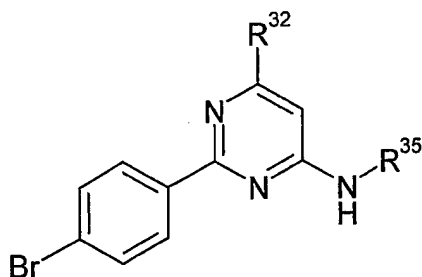


Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	FMS	Syn
70a	cHex	Me	326.	1
70b	2-nor	Me	338.	1
71a	2,6-diCl-Bn	Me	312.	1
71b	4-Br-Bn	Me	322.	1
72	-CH=CH(Ph)	Me	256.	1
73	1-naph	Me	280.	1
74	2-naph	Me	280.	1
75	5-Br-2-The	Me	314.	1
76(ox)	benzofuran-5-yl	Me	270.	1

(表 8 続き)

Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	FMS	Syn
77(ox)	2,3-dihydrobenzofuran-5-yl	Me	272.	1
78	5-bthio	Me	286.	1
79	indol-5-yl	Me	269.	1
80	1-Me-1H-benzoimidazol-5-yl	Me	284.	1
81	1,3-benzodioxol-5-yl	Me	274.	1
82	1,3-benzodioxol-5-yl	Et	288.	1
83	2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl	Me	288.	1
84	3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl	Me	302.	1
85	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	272.	1
86	2,2-diMe-2H-benzopyran-6-yl	Me	312.	1
87	2,2-diMe-2H-3,4-dihydrobenzopyran-6-yl	Me	314.	4

(表 9)



Ex (Salt)	R ³²	R ³⁵	FMS	Syn
88(ox)	Et	Me	292,294.	1
89(ox)	Et	Et	306,308.	1
90(ox)	Et	nPr	320,322.	1
91	Me	cPr	304,306.	11
92(ox)	Et	cPr	317,319.	1
93	Me	nBu	320,322.	11
94(ox)	Et	nBu	334,336.	1
95(ox)	Me	-CH ₂ CH(Me) ₂	320,322.	1
96(ox)	Et	-CH ₂ CH(Me) ₂	334,336.	1
97(ox)	Et	nPen	348,350.	1
98(ox)	Et	-CH(Et) ₂	348,350.	1
99(ox)	Et	-CH ₂ -tBu	348,350.	1
100(ox)	Et	-CH ₂ CH(Et)CH ₃	348,350.	1
101	Me	-(CH ₂) ₂ -iPr	334,336.	11



(表 9 続き)

Ex (Salt)	R ³²	R ³⁵	FMS	Syn
102(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -iPr	348,350.	1
103(ox)	Et	cPen	346,348.	1
104(ox)	Me	cPen	332,334.	1
105(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -tBu	362,364.	1
106(ox)	Et	cHex	360,362.	1
107(ox)	Et	2-HO-cHex	376,378.	1
108(ox)	Et	trans-4-HO-cHex	376,378.	1
109	Et	1-HO-3-adam	428.	1
110(ox)	Et	-C ₁₈ H ₃₇	530,532.	1
111(ox)	Et	-CH ₂ CH=CH ₂	318,320.	1
112	Me	-CH(Me)CH ₂ OH	322,324.	11
113(ox)	Et	-(R)-CH(Me)CH ₂ OH	336,338.	1
114(ox)	Et	-(S)-CH(Me)CH ₂ OH	336,338.	1
115(ox)	Et	-CH(Et)CH ₂ OH	350,352.	1
116(ox)	Et	-CH(iPr)CH ₂ OH	364,366.	1
117(ox)	Et	-(S)-CH(iBu)CH ₂ OH	378,380.	1
118	Me	-CH ₂ CH(Me)OH	322,324.	11
119(ox)	Et	-CH ₂ CH(Me)OH	336,338.	1
120(ox)	Et	-CH ₂ CH(Et)OH	350,352.	1
121(ox)	Et	-CH ₂ CH(Ph)OH	398,400.	1
122	Me	-(CH ₂) ₃ -OH	322,324.	11
123(ox)	Et	-(CH ₂) ₃ -OH	336,338.	1
124(ox)	Et	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	364,366.	1
125(ox)	Et	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	352,354.	1
126(ox)	Et	-(CH ₂) ₄ -OH	350,352.	1
127	Me	-(CH ₂) ₅ -OH	350,352.	11
128(ox)	Et	-(CH ₂) ₅ -OH	364,366.	1
129(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	366,368.	1
130(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -OMe	322.	1
131(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -OMe	336,338.	1
132	Me	-(CH ₂) ₃ -OMe	336,338.	11
133(ox)	Et	-(CH ₂) ₃ -OMe	350,352.	1
134(ox)	Et	-CH ₂ -CO ₂ Et	364,366.	1
135	Et	-CH ₂ -CO ₂ tBu	392,394	1
136(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ H	350,352.	2
137	Et	-(CH ₂) ₂ -CO ₂ Et	378,380	1
138(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -CN	317,319.	1
139	Et	-(CH ₂) ₂ -CN	331,333	1

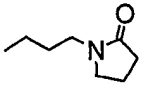
(表 9 続き)

Ex (Salt)	R ³²	R ³⁵	FMS	Syn
140	Me	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	307,309.	1
141(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	321,323.	1
142(ox)	Et	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ NH ₂	351,353.	1
143(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -NHPh	397,399.	1
144(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	349,351.	1
145(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -NHAc	363,365.	1
146(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -NHCO ₂ Me	379,381.	16
147	Me	-(CH ₂) ₃ -SMe	352,354.	11
148(ox)	Et	-(CH ₂) ₃ -SMe	366,368.	1
149	Me	4-F-Ph	358,360.	11
150	Me	3-(HOCH ₂)-Ph	370,372.	11
152	Me	2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl	398,400.	11
153(ox)	Et	Bn	368.	1
154(ox)	Et	4-F-Bn	386.	1
155(ox)	Et	4-Me-Bn	382.	1
156(ox)	Et	4-MeO-Bn	398.	1
157(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -Ph	382,384.	1
158(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-F-Ph)	400,402.	1
159(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-Cl-Ph)	418.	1
160(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-Br-Ph)	462.	1
161(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-Me-Ph)	396,398.	1
162(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-HO-Ph)	398,400.	1
163(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(2-MeO-Ph)	412,414.	1
164	Me	-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-Ph)	398,400.	11
165(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-Ph)	412.	1
166(ox)	Et	-(CH ₂) ₃ -Ph	396,398.	1
167(ox)	Et	-CH ₂ -2-Py	369,371.	1
168	Me	-CH ₂ -3-Py	355,357.	11
169(ox)	Et	-CH ₂ -3-Py	369,371.	1
170(ox)	Et	-CH ₂ -4-Py	369,371.	1
171(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -2-Py	383,385.	1
172	Me	-(CH ₂) ₂ -3-Py	369,371.	11
173a(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -3-Py	383,385.	1
173b	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-Cl-3-Py)	405.	1
174	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-Cl-3-Py)	405.	1
175	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-Me-3-Py)	383,385.	1
176	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-Me-3-Py)	383,385.	1

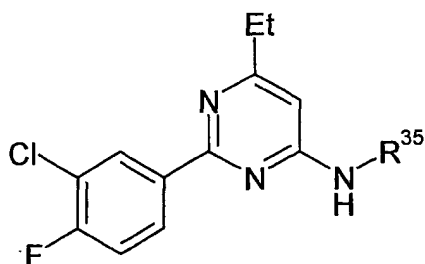
(表 9 続き)


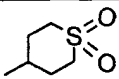
Ex (Salt)	R ³²	R ³⁵	FMS	Syn
177	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-MeO-3-Py)	399,401.	1
178	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-MeO-3-Py)	399,401.	1
179(HBr)	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-HO-3-Py)	385,387.	10
180(HBr)	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-HO-3-Py)	385,387.	10
181(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -(6-HO-3-Py)	399,401.	10
182	Me	-CH ₂ CH(Ph)(3-Py)	445,447.	1
183(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -4-Py	383,385.	1
184	Me	-(CH ₂) ₂ -O-(3-Py)	385,387.	1
185(ox)	Me	-CH ₂ -3-oxPy	371,373.	13
186(ox)	Et	-CH ₂ -4-oxPy	385,387.	13
187(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -2-oxPy	385,387.	13
188(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	399.	13
189	nPr	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	413,415.	12
190(ox)	Me	-CH(Me)CH ₂ -3-oxPy	399,401.	13
191	Me	-CH ₂ CH(Me)-3-oxPy	399,401.	13
192	Me	-CH ₂ C(Me) ₂ -3-oxPy	413,415.	13
193	Me	-CH ₂ CH(Ph)-3-oxPy	461,463.	13
194	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-Me-3-oxPy)	383,385.	13
195(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -(4-Me-3-oxPy)	399,401.	13
196	Me	-(CH ₂) ₂ -(6-Me-3-oxPy)	383,385.	13
197(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -4-oxPy	385,387.	13
198	Me	-(CH ₂) ₃ -3-oxPy	399,401.	13
199(ox)	Et	-CH ₂ -cPr	336,338.	1
200	Me		348,350.	11
201(ox)	Et		362,364.	1
202	Me	-CH ₂ -2-Fur	344,346.	11
203	Me	-(CH ₂) ₂ -2-The	374,376.	11
204(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -2-The	390.	1
205(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -(4-thia)	375,377.	1
206(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -(4-Me-5-thia)	389,391.	1
207(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -pipe	389,391.	1
208(ox)	Et	-(CH ₂) ₂ -mor	391,393.	1
209	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-bthia)	427.	1
210	Me	-(CH ₂) ₂ -(8-quin)	419.	1
211	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-quin)	419,421.	1

(表 9 続き)


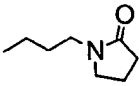
Ex (Salt)	R ³²	R ³⁵	FMS	Syn
212	Me	-(CH ₂) ₂ -(2-oxquin)	435,437.	13
213(ox)	Et		403,405.	1
214	Me	-(CH ₂) ₃ -1-imid	372,374.	11
215(ox)	Et	-(CH ₂) ₃ -1-imid	386,388.	1
216(ox)	Me	-CH ₂ -CONH-(3-oxPy)	414.	13
217(ox)	Me	-(CH ₂) ₂ -O-(3-oxPy)	401,403.	13
218	Me	-(CH ₂) ₂ -NHCO-(3-oxPy)	430.	13
219	Me	-(CH ₂) ₂ -CONHCH ₂ -6-imidthia	471,473.	11
220(ox)	Et	-OCH ₂ CH(Me) ₂	350,352.	1
221(ox)	Et	-NHPh	369,371.	1
222	Me	-NH ₂	279,281.	1
223	Me	-CH ₂ -4-oxPy	371,373.	13

(表 10)

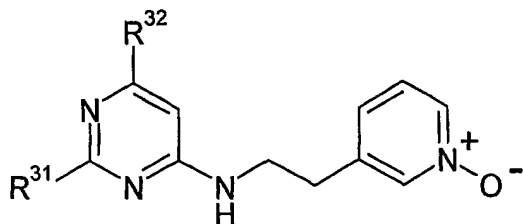


Ex (Salt)	R ³⁵	FMS	Syn
224	1,2-diEt-tetrahydro-pyrazol-3-yl	378.	1
225	-CH ₂ -(1-HO-cHex)	364.	1
226	-(CH ₂) ₂ -(indol-3-yl)	395.	1
227(HCl)	-(CH ₂) ₂ -(5-HO-indol-3-yl)	411.	1
228	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	295.	1
229	-(CH ₂) ₂ -NHCO-(3-Py)	400.	18
230	-(CH ₂) ₂ -SO ₂ NMe ₂	402	18
231		352.	1
232		384.	13

(表 10 続き)

Ex (Salt)	R ³⁵	FMS	Syn
233	cPen	320.	11
234	2-(4-mor)-cPen	405.	11
235	(trans)-4-HO-cHex	350.	11
236	cHep	348.	11
237	4-(4-mor)-tetrahydrofuran-3-yl	407.	11
238	-CH ₂ C(Me) ₂ CH ₂ OH	338.	11
239	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	326.	11
240	-CH ₂ -CH=CH ₂	292.	11
241	-CH ₂ -cPr	306.	11
242		336.	11
243	-CH ₂ -2-Fur	332.	11
244	-CH ₂ -2-The	348.	11
245	-CH ₂ -(5-Br-2-The)	426.	11
246	-CH ₂ -2-Py	343.	11
247	-CH ₂ -3-Py	343.	11
248	-CH ₂ -4-Py	343.	11
249	-CH ₂ -(5-Me-pyrazin-2-yl)	358.	11
250	-CH ₂ -1,3-benzodioxol-5-yl	386.	11
251	-(CH ₂) ₂ -(4-HO-Ph)	372.	11
252	-(CH ₂) ₂ -2-The	362.	11
253	-(CH ₂) ₂ -5-imid	346.	11
254	-(CH ₂) ₂ -3-Py	357.	11
255	-(CH ₂) ₂ -4-Py	357.	11
256	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -OH	340.	11
257	-(CH ₂) ₃ -SMe	340.	11
258		377.	11
259	-(CH ₂) ₃ -1-imid	360.	11

(表 11)



Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	FMS	Syn
260	Ph	Me	307.	12
261	4-Et-Ph	Me	335.	12
262	4-iPr-Ph	Me	349.	12
263(ox)	3-F-Ph	Me	325.	12
264(ox)	3-F-Ph	Et	339.	12
265(ox)	2,4-diF-Ph	Me	343.	12
266(HCl)	2,4-diF-Ph	Et	357.	12
267(ox)	2,5-diF-Ph	Me	343.	12
268(ox)	2,5-diF-Ph	Et	357.	12
269(ox)	3,4-diF-Ph	Me	343.	12
270(ox)	3,4-diF-Ph	Et	357.	12
271	3,4,5-triF-Ph	Me	361.	12
272	3,4,5-triF-Ph	Et	375.	12
273(ox)	4-F-3-CF ₃ -Ph	Me	393.	12
274(ox)	4-F-3-CF ₃ -Ph	Et	407.	12
275	3-Cl-Ph	Me	341.	12
276	3-Cl-Ph	Et	355.	12
277	3-Cl-4-Me-Ph	Me	355.	12
278	3-Cl-4-F-Ph	Me	359.	12
279	3,4-diCl-Ph	Et	389,391.	12
280	3,4-diCl-Ph	Me	375.	12
281	3,5-diCl-Ph	Me	375.	12
282	4-Cl-Ph	Me	341.	12
283	4-Cl-Ph	Et	355.	12
284	3-Br-Ph	Me	385,387.	12
285	3-Br-4-F-Ph	Me	403,405.	12
286	4-I-Ph	Me	433.	12
287	4-MeO ₂ C-Ph	Me	365.	12
288	4-HO ₂ C-Ph	Me	351.	2
289	3-O ₂ N-Ph	Me	352.	12
290	3-O ₂ N-Ph	Et	366.	12

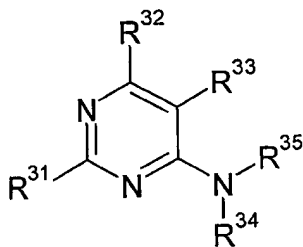
(表 1 1 続き)

Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	FMS	Syn
291	3-H ₂ N-Ph	Et	336.	4
292	1,3-benzodioxol-5-yl	Et	365.	12
293	1,3-benzodioxol-5-yl	Me	351.	12
294	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	349.	12
295	5-bthio	Me	363.	12
296	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	363.	12
297(HCl)	3,5-diF-Ph	Me	343.	12
298(HCl)	3,5-diF-Ph	Et	357.	12
299(HCl)	4-Cl-2-F-Ph	Me	359.	12
300(HCl)	4-Cl-2-F-Ph	Et	373.	12
301(HCl)	4-Cl-3-F-Ph	Me	359.	12
302(HCl)	4-Cl-3-F-Ph	Et	373.	12
303(HCl)	6-Cl-3-Py	Me	342.	12
304(HCl)	6-Cl-3-Py	Et	356.	12
305(HCl)	6-EtO-3-Py	Me	352.	12
306(HCl)	6-EtO-3-Py	Et	366.	12
307	5-Br-2-The	Me	391,393.	12
308	4-Py	Me	308.	12
309	5-Br-2-F-Ph	Me	403.	12
310	5-Br-2-F-Ph	Et	417.	12
311	2,3,5-triF-Ph	Et	375.	12
312	2,3,5-triF-Ph	Me	361.	12
313	2,3-diF-Ph	Me	343.	12
314	2,3-diF-Ph	Et	357.	12
315	2,2-diMe-2H-benzopyran-6-yl	Me	389.	12
316	2,4,5-triF-Ph	Me	361.	12
317	4-Br-2-F-Ph	Et	403.	12
318	4-Br-2-F-Ph	Me	417.	12
319	2,4,5-triF-Ph	Et	375.	12
320(ox)	4-F-Ph	Me	325.	12
321(ox)	4-F-Ph	Et	339.	12
322(ox)	3,5-diBr-Ph	Me	465.	12
323(ox)	3,5-diBr-Ph	Et	479.	12
324(ox)	3-Cl-5-F-Ph	Me	359.	12
325(ox)	3-Cl-5-F-Ph	Et	373.	12
326(ox)	3-Br-5-F-Ph	Me	403,405.	12
327(ox)	3-Br-5-F-Ph	Et	417,419.	12

(表 1 1 続き)

Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	FMS	Syn
328(ox)	4-Br-3-F-Ph	Me	403,405.	12
329(ox)	4-Br-3-F-Ph	Et	417,419.	12
330(ox)	3,5-diCl-Ph	Et	389.	12
331(ox)	3-Br-4-F-Ph	Et	417,419.	12
332(ox)	3-Br-Ph	Et	399,401.	12
333	2,3,4-tri-F-Ph	Me	361.	12
334	2,3,4-tri-F-Ph	Et	375.	12
335	4-NC-Ph	Me	332.	12
336	4-NC-Ph	Et	346.	12

(表 1 2)



Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁴	R ³⁵	FMS	Syn
337a	Ph	Me	H	H	4-(HOCH ₂ CH ₂)- -Ph	306.	11
337b (HBr)	3-Cl-Ph	Me	-H	-H	Me	234.	6
338	3-Cl-Ph	Et	-H	-H	-CH ₂ CH(Me) ₂	290.	1
339 (ox)	3-Cl-Ph	Me	-H	-H	-(CH ₂) ₃ -(3-Py)	339.	1
340 (ox)	3-Cl-Ph	Me	-H	-H	-(CH ₂) ₂ -NH -(5-CN-2-Py)	365.	1
341	4-Cl-Ph	Et	-H	-H	-CH ₂ CH(Me) ₂	290.	1
342 (HCl)	4-Br-Ph	Me	-H	Me	-(CH ₂) ₂ -OH	322.	1
343	4-Br-Ph	Me	-F	-H	-(CH ₂) ₂ -3-oxPy	403,405.	12
344	4-OHC-Ph	Me	-H	-H	1,3-benzodioxol-5 -yl	334.	6
345	2-HO-Ph	Me	-H	-CH ₂ CF ₃	4-MeO-Ph	390.	7
346 (ox)	4-(HOCH ₂)-Ph	Me	-H	-H	-(CH ₂) ₂ -(3-Py)	321.	3

(表 1 2 続き)

Ex (Salt)	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁴	R ³⁵	FMS	Syn
347	4-Py	Me	-H	-H	1,3-benzodioxol-5-yl	307.	1
348	1,3-benzodioxol-5-yl	Et	-H	-H	-CH ₂ CH(Me) ₂	300.	1
349 (ox)	3-Cl-4-F-Ph	Et	-H	-Me	-(CH ₂) ₂ -NMe ₂	337.	1

いくつかの実施例化合物の NMR データを表 1 3 に示す。

(表 1 3)

Ex	NMR
1	1.17(3H,t),2.28(3H,s),3.25-3.55(2H,br),6.25(1H,s),7.29(1H,s),7.65(2H,d),8.25(2H,d).
2	2.31(3H,s),3.32(2H,br),3.57-3.59(2H,m),4.77(1H,s),6.35(1H,s),7.46(1H,br),8.02(2H,d),8.41(2H,d),13.03(1H,s).
3	2.35(3H,s),3.76(3H,s),4.57(2H,brd),5.26(1H,brt),6.46(1H,s),6.97(2H,d),7.43(2H,d),7.61(2H,d),8.29(2H,d),9.33(1H,s).
4	(CDCl ₃):2.37(3H,s),3.59-3.62(2H,m),3.83(2H,t),5.10(1H,s),6.05(1H,s),6.69-6.72(2H,m),8.14-8.18(2H,m).
5	(CDCl ₃):2.42(3H,s),3.65-3.69(2H,m),3.88(2H,t),5.16(1H,s),6.16(1H,s),6.37(2H,t),7.16(2H,t),7.44-7.47(2H,m),8.39-8.42(2H,m).
6	2.33(3H,s),3.76(3H,s),3.83(3H,s),6.41(1H,s),6.97(2H,d),7.03(2H,d),7.61(2H,brd),8.29(2H,d),9.27(1H,s).
7	2.40(3H,s),6.55(1H,s),6.88-6.94(2H,m),7.22-7.30(2H,m),7.36(1H,dt),7.65-7.68(2H,m),8.26(1H,dd),9.82(1H,s),14.11(1H,s).
8	2.46(3H,s),2.84(3H,s),3.02(3H,s),3.73(2H,s),6.55(1H,s),6.96-7.05(3H,m),7.36(1H,t),7.43(1H,dt),7.57(2H,brd),7.58(1H,brs),8.18(1H,d),10.53(1H,brs).
9	(CDCl ₃):2.42(3H,s),3.72(2H,s),6.43(1H,s),6.84-7.02(3H,m),7.15(1H,d),7.32-7.43(4H,m),8.37(1H,dd).
10	2.35(3H,s),3.12(2H,t),3.74(2H,t),6.25(1H,d),6.37(1H,dd),6.47(1H,s),7.32(2H,d),7.61(2H,d),8.03(1H,d),9.74(1H,s),9.91(1H,s),13.90-14.40(1H,br).
12	1.21(3H,t),2.55(2H,q),2.87(2H,t),3.50-3.80(2H,m),6.28(1H,s),7.27(1H,d),7.33(1H,dd),7.42-7.55(2H,m),8.06(1H,d),8.18(1H,s),8.27-8.35(1H,m),8.41(1H,dd).
13	2.28(3H,s),2.86(2H,t),3.50-3.80(2H,m),6.27(1H,s),7.25(1H,d),7.32(1H,t),7.37-7.47(1H,m),7.65(2H,d),8.06(1H,d),8.18(1H,s),8.25(2H,d).
30	1.21(3H,t),2.50-2.60(2H,m),3.40-3.60(4H,m),4.74(1H,t),6.34(1H,s),8.07-8.12(2H,m).

(表 1 3 続き)

Ex	NMR
32	2.29(3H,s),3.40-3.55(2H,m),3.55-3.60(2H,m),6.34(1H,s),7.35-7.55(3H,m),8.24-8.30(2H,m).
33	1.22(3H,t),2.58(2H,q),3.35-3.80(4H,m),4.77(1H,t),6.34(1H,s),7.10-7.45(1H,br),7.45-7.56(2H,m),8.25-8.38(2H,m).
36	1.22(3H,t),2.57(2H,q),3.30-3.75(4H,m),4.77(1H,t),6.33(1H,s),7.10-7.60(2H,m),8.25-8.38(1H,m),8.38-8.46(1H,dd).
37	(CDCl ₃):2.41(3H,s),3.64-3.66(2H,m),3.86-3.90(2H,m),5.18(1H,s),6.18(1H,s),7.50(1H,d),8.18-8.21(1H,m),8.46(1H,d).
38	1.22(3H,t),2.58(2H,q),3.35-3.70(4H,m),4.77(1H,t),6.34(1H,s),7.20-7.60(1H,br),7.67(1H,d),8.28(1H,dd),8.45(1H,d).
42	1.22(3H,t),2.56(2H,q),3.35-3.55(2H,m),3.55-3.63(2H,m),4.76(1H,t),6.31(1H,s),7.15-7.45(1H,br),7.51(2H,d),8.34(2H,d).
61	(CDCl ₃):2.44(3H,s),3.68-3.72(2H,m),3.89-3.93(2H,m),5.24(1H,s),6.23(1H,s),7.61(1H,t),8.26-8.29(1H,m),8.70(1H,dd),9.22(1H,t).
82	1.20(3H,t),2.53(2H,q),3.36-3.54(2H,m),3.55-3.62(2H,m),4.75(1H,t),6.08(2H,s),6.23(1H,s),6.98(1H,d),7.10-7.35(1H,br),7.80(1H,d),7.94(1H,dd).
85	2.33(3H,s),3.42-3.61(4H,m),4.78(1H,t),6.41(1H,s),8.12(1H,dd),8.56(1H,dd),8.82(1H,s).
90 (ox)	0.94(3H,t),1.22(3H,t),1.59(2H,sextet),2.58(2H,q),3.20-3.50(2H,m),6.30(1H,s),7.51(1H,s),7.67(2H,d),8.25(2H,d).
95 (ox)	0.93(6H,d),1.88(1H,septet),2.29(3H,s),3.10-3.40(2H,m),6.32(1H,s),7.52(1H,s),7.67(2H,d),8.23(2H,d).
96 (ox)	0.93(6H,d),1.22(3H,t),1.80-1.98(1H,m),2.57(2H,q),3.00-3.40(2H,m),6.32(1H,s),7.40-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.24(2H,d).
99 (ox)	0.94(9H,s),1.22(3H,t),2.58(2H,q),3.15-3.45(2H,m),6.40(1H,s),7.35-7.55(1H,br),7.68(2H,d),8.25(2H,d).
104 (ox)	1.40-1.80(6H,m),1.90-2.05(2H,m),2.29(3H,s),4.15-4.55(1H,m),6.28(1H,s),7.48(1H,d),7.67(2H,d),8.23(2H,d).
108 (ox)	1.10-1.50(7H,m),1.70-2.00(4H,m),2.70-2.85(2H,m),3.30-3.55(1H,m),3.55-4.50(1H,m),6.57(1H,s),7.84(2H,d),8.21(2H,d),8.70-9.60(1H,br).
111 (ox)	1.21(3H,t),2.58(2H,q),3.90-4.20(2H,m),5.11(1H,dd),5.23(1H,dd),5.85-6.05(1H,m),6.32(1H,s),7.57-7.64(1H,m),7.66(2H,d),8.25(2H,d).
113 (ox)	1.17(3H,d),1.21(3H,t),2.57(2H,q),3.38(1H,dd),3.50(1H,dd),3.90-4.50(1H,m),6.31(1H,s),7.10-7.50(1H,br),7.67(2H,d),8.24(2H,d).
119 (ox)	1.12(3H,d),1.22(3H,t),2.58(2H,q),3.00-3.60(2H,m),3.70-3.95(1H,m),6.37(1H,s),7.20-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.25(2H,d).
120 (ox)	0.91(3H,t),1.21(3H,t),1.28-1.60(2H,m),2.57(2H,q),3.10-3.70(3H,m),6.36(1H,s),7.25-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.24(2H,d).

(表 1 3 続き)

Ex	NMR
123 (ox)	1.22(3H,t),1.74(2H,quintet),2.58(2H,q),3.15-3.75(4H,m),6.31(1H,s),7.40-7.60(1H,br),7.68(2H,d),8.25(2H,d).
125 (ox)	1.22(3H,t),2.58(2H,q),3.00-3.50(3H,m),3.50-3.80(2H,m),6.38(1H,s),7.00-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.25(2H,d).
133 (ox)	1.21(3H,t),1.81(2H,quintet),2.58(2H,q),3.24(3H,s),3.30-3.50(4H,m),6.29(1H,s),7.40-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.25(2H,d).
138 (ox)	2.32(3H,s),2.84(2H,t),3.60-3.70(2H,m),6.37(1H,s),7.67(2H,d),7.77(1H,s),8.26(2H,d).
170 (ox)	1.21(3H,t),2.59(2H,q),4.55-4.80(2H,m),6.39(1H,s),7.41(2H,d),7.63(2H,d),7.95-8.10(2H,m),8.18(2H,d),8.53(2H,d).
172 (ox)	2.29(3H,s),2.93(2H,t),3.55-3.80(2H,m),6.30(1H,s),7.35(1H,dd),7.59(1H,s),7.67(2H,d),7.74(1H,d),8.24(2H,d),8.43(1H,d),8.50(1H,s).
173a (ox)	1.21(3H,t),2.58(2H,q),2.95(2H,t),3.55-3.80(2H,m),6.30(1H,s),7.39(1H,dd),7.64(1H,s),7.68(2H,d),7.79(1H,d),8.25(2H,d),8.45(1H,d),8.53(1H,s).
180 (HBr)	2.45(3H,s),2.69(2H,t),3.52,3.73(total 2H,q),6.32-6.40(1H,m),6.57,6.87(total 1H,s),7.30-7.36(1H,m),7.50(1H,dd),7.90(2H,d),8.04,8.12(total 2H,d),9.35(1H,s),13.0-14.0(1H,br).
183 (ox)	1.21(3H,t),2.57(2H,q),2.96(2H,t),3.60-3.80(2H,m),6.29(1H,s),7.40(2H,d),7.57(1H,s),7.68(2H,d),8.25(2H,d),8.52(2H,d).
186	1.21(3H,t),2.58(2H,q),4.50-4.70(2H,m),6.36(1H,s),7.36(2H,d),7.63(2H,d),7.96(1H,t),8.15(2H,d),8.20(2H,d).
188 (ox)	1.21(3H,t),2.57(2H,q),2.87(2H,t),3.50-3.80(2H,m),6.29(1H,s),7.27(1H,d),7.34(1H,dd),7.48-7.58(1H,m),7.67(2H,d),8.07(1H,d),8.20(1H,s),8.25(2H,d).
190 (ox)	1.20(3H,d),2.27(3H,s),2.70-2.90(2H,m),4.40-4.60(1H,m),6.25(1H,s),7.22-7.32(2H,m),7.42(1H,d),7.66(2H,d),8.02(1H,d),8.14(1H,s),8.21(2H,d).
191	1.28(3H,d),2.26(3H,s),3.05-3.15(1H,m),3.50-3.70(2H,m),6.25(1H,s),7.25-7.45(3H,m),7.65(2H,d),8.04(1H,d),8.17(1H,s),8.24(2H,d).
197 (ox)	2.29(3H,s),2.89(2H,t),3.55-3.75(2H,m),6.29(1H,s),7.32(2H,d),7.54-7.62(1H,m),7.68(2H,d),8.14(2H,d),8.23(2H,d).
198	1.82-1.92(2H,m),2.28(3H,s),2.64(2H,t),3.30-3.50(2H,m),6.26(1H,s),7.24(1H,d),7.34(1H,t),7.37-7.43(1H,m),7.65(2H,d),8.08(1H,d),8.17-8.22(3H,m).
201 (ox)	1.21(3H,t),1.50-1.65(1H,m),1.70-2.00(3H,m),2.56(2H,q),3.00-3.60(2H,m),3.64(1H,dd),3.80(1H,dd),4.01(1H,quintet),6.36(1H,s),7.40-7.60(1H,br),7.67(2H,d),8.25(2H,d).
265 (ox)	2.28(3H,s),2.86(2H,t),3.30-4.00(2H,m),6.31(1H,s),7.00-7.50(4H,m),7.50-7.80(1H,br),7.80-8.50(3H,m).
266 (HCl)	1.24(3H,t),2.77(2H,q),3.06(2H,t),3.75-3.86(2H,m),6.74(1H,s),7.38(1H,dt),7.58(1H,dt),7.65-7.80(1H,m),7.80-8.10(2H,m),8.50-8.65(1H,m),8.72(1H,s).

(表 1 3 続き)

Ex	NMR
267 (ox)	2.29(3H,s),2.87(2H,t),3.30-4.00(2H,m),6.33(1H,s),7.26(1H,d),7.30-7.40(3H,m),7.55-7.80(2H,m),8.09(1H,d),8.17(1H,s).
268 (ox)	1.20(3H,t),2.57(2H,q),2.87(2H,t),3.40-3.80(2H,m),6.33(1H,s),7.27(1H,d),7.30-7.40(3H,m),7.55-7.80(2H,m),8.09(1H,d),8.18(1H,s).
269 (ox)	2.28(3H,s),2.87(2H,t),3.55-3.80(2H,m),6.28(1H,s),7.26(1H,d),7.30-7.35(1H,m),7.45-7.55(2H,m),8.06(1H,d),8.12-8.24(3H,m).
270 (ox)	1.21(3H,t),2.57(2H,q),2.87(2H,t),3.60-3.80(2H,m),6.28(1H,s),7.27(1H,d),7.30-7.35(1H,m),7.46-7.56(2H,m),8.06(1H,d),8.14-8.26(3H,m).
271	2.29(3H,s),2.86(2H,t),3.60-3.80(2H,m),6.28(1H,s),7.20-7.36(2H,m),7.44-7.60(1H,m),8.00-8.14(3H,m),8.18(1H,s).
272	1.20(3H,t),2.56(2H,q),2.86(2H,t),3.65-3.75(2H,m),6.29(1H,s),7.25-7.34(2H,m),7.40-7.60(1H,m),8.05-8.12(3H,m),8.18(1H,s).
275	2.29(3H,s),2.87(2H,t),3.55-3.80(2H,m),6.29(1H,s),7.26(1H,d),7.33(1H,dd),7.36-7.55(3H,m),8.06(1H,d),8.18(1H,s),8.23-8.30(2H,m).
276	1.21(3H,t),2.57(2H,q),2.88(2H,t),3.50-3.80(2H,m),6.29(1H,s),7.27(1H,d),7.33(1H,dd),7.40-7.55(3H,m),8.07(1H,d),8.18(1H,s),8.25-8.34(2H,m).
278	(CDCl ₃):2.40(3H,s),2.96(2H,t),3.73-3.77(2H,m),5.03(1H,s),6.10(1H,s),7.16-7.26(3H,m),8.10-8.12(1H,m),8.15(1H,s),8.25-8.29(1H,m),8.45(1H,dd).
279	(CDCl ₃):1.29(3H,t),2.66(2H,q),2.97(2H,t),3.65-3.83(2H,m),5.00-5.20(1H,br),6.11(1H,s),7.19(1H,d),7.24(1H,dd),7.50(1H,d),8.11(1H,d),8.15(1H,s),8.24(1H,dd),8.49(1H,d).
280	(CDCl ₃):2.40(3H,s),2.96(2H,t),3.72-3.77(2H,m),4.99(1H,s),6.11(1H,s),7.16-7.26(2H,m),7.51(1H,d),8.10-8.12(1H,m),8.15(1H,s),8.22(1H,dd),8.48(1H,d).
282	(CDCl ₃):2.41(3H,s),2.97(2H,t),3.70-3.77(2H,m),4.87(1H,s),6.10(1H,s),7.14-7.25(2H,m),7.39-7.43(2H,m),8.10-8.12(1H,m),8.15(1H,s),8.30-8.34(2H,m).
283	1.21(3H,t),2.57(2H,q),2.88(2H,t),3.68(2H,m),6.27(1H,s),7.26(1H,m),7.34(1H,m),7.42(1H,m),7.52(2H,d),8.08(1H,d),8.19(1H,s),8.34(2H,d).
286	(CDCl ₃):2.41(3H,s),2.97(2H,t),3.73-3.75(2H,m),4.82(1H,s),6.11(1H,s),7.14-7.26(2H,m),7.77-7.80(2H,m),8.09-8.14(4H,m).
289	(CDCl ₃):2.61(3H,s),2.96-3.01(2H,m),3.77-3.79(2H,m),5.19(1H,s),6.17(1H,s),7.26-7.29(2H,m),7.62(1H,t),8.10-8.13(1H,m),8.16(1H,s),8.27-8.30(1H,m),8.73(1H,dt),9.24(1H,t).
294	2.33(3H,s),2.90(2H,t),3.65-3.85(2H,m),6.36(1H,s),7.25-7.40(2H,m),7.50-7.70(1H,m),8.06(1H,d),8.08-8.15(1H,m),8.21(1H,s),8.54(1H,d),8.82(1H,s).
296	1.24(3H,t),2.61(2H,q),2.92(2H,t),3.60-3.85(2H,m),6.35(1H,s),7.30-7.41(2H,m),7.55-7.65(1H,m),8.07-8.14(2H,m),8.24(1H,s),8.53(1H,d),8.80(1H,s).
297 (HCl)	2.50(3H,s),3.03(2H,t),3.80-4.00(2H,m),6.63(1H,s),7.52-7.70(2H,m),7.70-7.85(1H,m),7.95-8.20(2H,m),8.35-8.52(1H,m),8.63(1H,s),9.50-9.90(1H,br).

(表 1 3 続き)

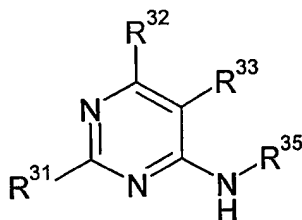
Ex	NMR
299 (HCl)	2.45(3H,s),2.95(2H,t),3.65-3.85(2H,m),6.65(1H,s),7.40-7.65(3H,m),7.78(1H,d),7.92(1H,t),8.29(1H,d),8.41(1H,s),9.60-9.80(1H,br).
300 (HCl)	1.24(3H,t),2.78(2H,q),2.90-3.25(2H,m),3.60-4.00(2H,m),6.76(1H,s),7.57(1H,d),7.62-8.20(4H,m),8.56(1H,d),8.71(1H,s),9.95-10.20(1H,br).
301 (HCl)	1.24(3H,t),2.78(2H,q),2.90-3.25(2H,m),3.60-4.00(2H,m),6.76(1H,s),7.57(1H,d),7.62-8.20(4H,m),8.56(1H,d),8.71(1H,s),9.95-10.20(1H,br).
302 (HCl)	1.25(3H,t),2.86(2H,q),3.05(2H,t),3.65-4.00(2H,m),6.67(1H,s),7.66(1H,t),7.75-7.95(2H,m),8.21(1H,d),8.45(1H,d),8.49(1H,d),8.68(1H,s),9.55-10.10(1H,br).
303 (HCl)	2.52(3H,s),3.09(2H,t),3.80-4.00(2H,m),6.67(1H,s),7.74(1H,t),7.82(1H,d),8.00(1H,d),8.61(1H,d),8.76(1H,dd),8.80(1H,s),9.31(1H,d),9.75-10.10(1H,br).
304 (HCl)	1.25(3H,t),2.86(2H,q),3.07(2H,t),3.65-4.00(2H,m),6.68(1H,s),7.70(1H,t),7.81(1H,d),7.93(1H,d),8.55(1H,d),8.60-8.80(2H,m),9.29(1H,s),9.55-10.00(1H,br).
309	2.27(3H,s),2.85(2H,t),3.57(2H,br),6.30(1H,s),7.17-7.36(3H,m),7.51(1H,s),7.61-7.70(1H,m),7.98-8.21(3H,m).
310	1.19(3H,t),2.55(2H,q),2.85(2H,t),3.58(2H,br),6.31(1H,s),7.18-7.37(3H,m),7.52(1H,s),7.61-7.71(1H,m),7.97-8.21(3H,m).
311	1.19(3H,t),2.56(2H,q),2.85(2H,t),3.50-3.70(2H,m),6.33(1H,s),7.20-7.36(2H,m),7.50-7.68(3H,m),8.07(1H,d),8.16(1H,s).
312	2.28(3H,s),2.86(2H,t),3.50-3.70(2H,m),6.32(1H,s),7.15-7.40(2H,m),7.45-7.70(3H,m),8.06(1H,d),8.16(1H,s).
316	2.27(3H,s),2.85(2H,t),3.50-3.65(2H,m),6.29(1H,br),7.22(1H,d),7.29-7.34(1H,m),7.46-7.64(2H,m),7.88-8.02(1H,m),8.06(1H,d),8.14(1H,s).
317	2.27(3H,s),2.84(2H,t),3.57(2H,br),6.29(1H,s),7.22(1H,d),7.32(1H,t),7.42-7.54(2H,m),7.60(1H,dd),7.80-7.97(1H,m),8.07(1H,d),8.14(1H,s).
318	1.18(3H,t),2.54(2H,q),2.85(2H,t),3.58(2H,br),6.31(1H,s),7.17-7.26(1H,d),7.33(1H,t),7.42-7.54(2H,m),7.60(1H,dd),7.83-7.98(1H,m),8.07(1H,d),8.15(1H,s).
319	1.18(3H,t),2.54(2H,q),2.85(2H,t),3.50-3.65(2H,m),6.29(1H,s),7.23(1H,d),7.30-7.35(1H,m),7.45-7.55(1H,m),7.59(1H,dt),7.90-8.02(1H,m),8.06(1H,d),8.15(1H,s).
322 (ox)	2.29(3H,s),2.87(2H,t),3.30-4.10(2H,m),6.31(1H,s),7.20-7.40(2H,m),7.45-7.75(1H,br),7.94(1H,t),8.06(1H,d),8.18(1H,s),8.42(2H,d).
324 (ox)	2.30(3H,s),2.88(2H,t),3.30-4.05(2H,m),6.32(1H,s),7.20-7.45(2H,m),7.45-7.70(2H,m),7.99(1H,d),8.08(1H,d),8.14(1H,s),8.20(1H,s).
326 (ox)	2.30(3H,s),2.88(2H,t),3.35-4.05(2H,m),6.32(1H,s),7.20-7.45(2H,m),7.45-7.75(2H,m),8.02(1H,d),8.09(1H,d),8.21(1H,s),8.29(1H,s).
328 (ox)	2.43(3H,s),2.93(2H,t),3.40-4.05(2H,m),6.51(1H,s),7.39(2H,d),7.94(1H,t),8.09(1H,d),8.14(1H,s),8.26(1H,d),8.31(1H,s).
338	(CDCl ₃):1.01(6H,d),1.32(3H,t),1.85-2.01(1H,m),2.68(2H,q),3.05-3.30(2H,m),4.80-5.10(1H,br),6.10(1H,s),7.32-7.41(2H,m),8.23-8.29(1H,m),8.35-8.39(1H,m).

(表 1 3 続き)

Ex	NMR
339 (ox)	1.85-1.95(2H,m),2.30(3H,s),2.71(2H,t),3.20-3.60(2H,m),6.30(1H,s),7.35(1H,dd),7.46-7.60(3H,m),7.71(1H,d),8.19(1H,d),8.26(1H,s),8.36-8.56(2H,m).
341	(CDCl ₃):1.01(6H,d),1.31(3H,t),1.85-2.01(1H,m),2.68(2H,q),3.05-3.30(2H,m),4.80-5.05(1H,br),6.09(1H,s),7.39(2H,d),8.32(2H,d).
343	2.32(3H,m),2.92(2H,t),3.74(2H,m),7.25(1H,m),7.31(1H,m),7.65(2H,d),7.69(1H,m),8.05(1H,m),8.16-8.20(3H,m).
348	(CDCl ₃):1.00(6H,d),1.30(3H,t),1.84-2.00(1H,m),2.66(2H,q),3.00-3.30(2H,m),4.75-5.05(1H,br),6.00(2H,s),6.04(1H,s),6.86(1H,d),7.88(1H,d),7.97(1H,dd).

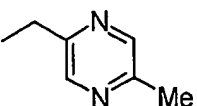
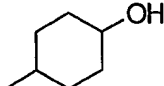
以下、表 1 4 ~ 1 8 に本発明の医薬の有効成分である化合物又は本発明化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や、実施例記載の方法、及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に合成することができる。

(表 1 4)

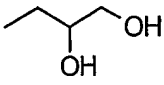
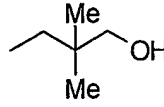


No	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁵
A1	2,5-diF-Ph	Me	H	
A2	3,4-diF-Ph	Me	H	
A3	3,5-diF-Ph	Me	H	
A4	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A5	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A6	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A7	4-Br-Ph	Me	F	
A8	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A9	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A10	2,3,5-triF-Ph	Me	H	
A11	2,5-diF-Ph	Et	H	
A12	3,4-diF-Ph	Et	H	

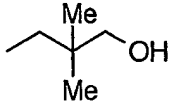
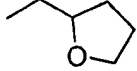
(表 1 4 続き)

No	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁵
A13	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A14	4-Cl-Ph	Et	H	
A15	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A16	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A17	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A18	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A19	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A20	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A21	2,3,5-triF-Ph	Et	H	
A22	2,5-diF-Ph	Me	H	
A23	3,4-diF-Ph	Me	H	
A24	3,5-diF-Ph	Me	H	
A25	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A26	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A27	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A28	4-Br-Ph	Me	F	
A29	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A30	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A31	2,3,5-triF-Ph	Me	H	
A32	2,5-diF-Ph	Et	H	
A33	3,4-diF-Ph	Et	H	
A34	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A35	4-Cl-Ph	Et	H	
A36	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A37	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A38	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A39	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A40	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A41	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A42	2,3,5-triF-Ph	Et	H	

(表 1 4 続き)

No	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁵
A43	2,5-diF-Ph	Me	H	
A44	3,4-diF-Ph	Me	H	
A45	3,5-diF-Ph	Me	H	
A46	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A47	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A48	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A49	4-Br-Ph	Me	F	
A50	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A51	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A52	2,3,5-triF-Ph	Me	H	
A53	2,5-diF-Ph	Et	H	
A54	3,4-diF-Ph	Et	H	
A55	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A56	4-Cl-Ph	Et	H	
A57	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A58	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A59	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A60	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A61	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A62	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A63	2,3,5-triF-Ph	Et	H	
A64	2,5-diF-Ph	Me	H	
A65	3,4-diF-Ph	Me	H	
A66	3,5-diF-Ph	Me	H	
A67	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A68	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A69	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A70	4-Br-Ph	Me	F	
A71	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A72	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A73	2,3,5-triF-Ph	Me	H	

(表 1 4 続き)

No	R ³¹	R ³²	R ³³	R ³⁵
A74	2,5-diF-Ph	Et	H	
A75	3,4-diF-Ph	Et	H	
A76	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A77	4-Cl-Ph	Et	H	
A78	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A79	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A80	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A81	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A82	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A83	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A84	2,3,5-triF-Ph	Et	H	
A85	2,5-diF-Ph	Me	H	
A86	3,4-diF-Ph	Me	H	
A87	3,5-diF-Ph	Me	H	
A88	3,4,5-triF-Ph	Me	H	
A89	4-Cl-2-F-Ph	Me	H	
A90	4-Cl-3-F-Ph	Me	H	
A91	4-Br-Ph	Me	F	
A92	5-Br-2-F-Ph	Me	H	
A93	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Me	H	
A94	2,3,5-triF-Ph	Me	H	
A95	2,5-diF-Ph	Et	H	
A96	3,4-diF-Ph	Et	H	
A97	3,4,5-triF-Ph	Et	H	
A98	4-Cl-Ph	Et	H	
A99	3,4-diCl-Ph	Et	H	
A100	3-Cl-4-F-Ph	Et	H	
A101	4-Cl-2-F-Ph	Et	H	
A102	4-Cl-3-F-Ph	Et	H	
A103	5-Br-2-F-Ph	Et	H	
A104	2,1,3-benzoxadiazol-5-yl	Et	H	
A105	2,3,5-triF-Ph	Et	H	